

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 955587 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 955587

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D403/06
C07D401/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.05.1994

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.11.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.11.1995

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 19.05.1994 PCT/EP1994/001613
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

21.05.1993 GB 9310635

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cherry, Peter Clive, Hertfordshire SG1 2NY, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Cocker, John Derek, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Searle, Andrew David, Middlesex UB6 OHE, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kemialliset yhdisteet

Kemiska föreningar

Kemialliset yhdisteet

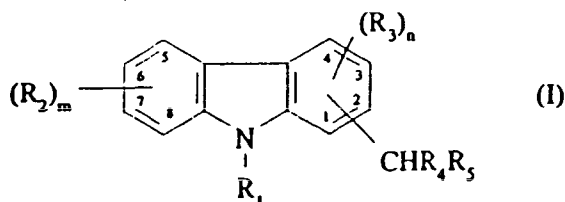
Tämän keksinnön kohteena ovat substituoidut karbat-
solijohdannaiset, menetelmät niiden valmistamiseksi, far-
maseuttiset koostumukset, jotka sisältävät niitä ja niiden
5 käyttö estrogeeni- ja/tai androgeenitasojen alentamiseksi.

17,20-lyyaasin aktiivisuus on vastuussa 17 α -hydrok-
siprogesteronin konversiosta androsteenidioniksi ja 17 α -
hydroksipregnenolonin konversiosta dehydroepiandroster-
10 niksi. Tämä aktiivisuus on tärkeä androgeenien ja estro-
geenien biosynteesille ja 17,20-lyyaasin inhibition keto-
konatsolilla (tunnettu sieninä vastustava aine) on osoitet-
tu vähentävän testosteronitasoja eläimissä (English, H.F.
et al., Cancer Res. 47, 38 - 42 (1986) ja ihmisissä (Pont,
15 A. et al., Arch. Intern. Med. 142, 2137 - 2140 (1982)).

Korkeita annoksia ketokonatsolia on käytetty etu-
rauhassyövän hoidossa (Trachtenberg, J., J. Urol. 132.
61 - 63 (1984) ja Pont, A. et al., Arch. Intern. Med. 145,
1429 - 1431 (1985)). Kuitenkin ketokonatsoliannokset,
20 joilla aikaansaadaan testosteroni muodostuksen inhibiti-
o, ovat huomattavasti myrkyllisempiä kuin sieninä vastustavat
annokset ja selektiivisimmillä 17,20-lyyaasi inhibiit-
to-reilla odotettaisiin olevan parempi terapeuttinen indek-
si.

25 17,20-lyyaasin inhibitiolla, testosteroni biosyntee-
sin inhibitiona on myös se etu, että se estää lisämunuai-
sen, kuten myös kivesten androgeeneja (English, H.F. et
al., Cancer Res. 46, 38 - 42 (1986)), ja sen tulisi olla
tehokkaampi eturauhassyövän hoidossa kuin LHRH agonistit.

30 Täten tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet,
joilla on yleinen kaava (I)



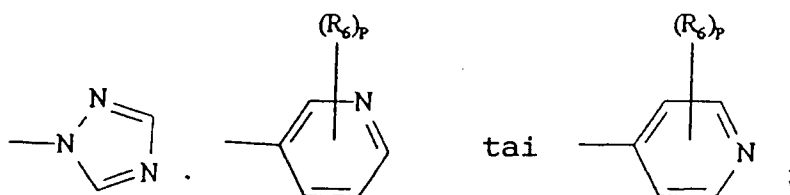
jossa R_1 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vety-
atomi tai C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

kukin R_2 voi olla samanlainen tai erilainen ja on
elektroneja puoleensa vetävä ryhmä;

5 kukin R_3 voi olla samanlainen tai erilainen ja on
elektroneja puoleensa vetävä ryhmä;

R_5 on ryhmä, jolla on kaava

10



15

R_6 on halogeeniatomi, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai C_{1-6} -al-
koksiryhmä;

m on 0 tai kokonaisluku 1 - 4;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3; ja

p on 0, 1 tai 2

20

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja
solvaatit.

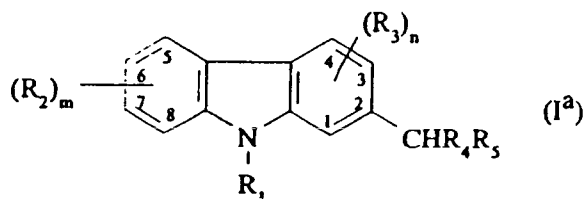
Substituentit R_2 voivat olla missä tahansa vapaana
olevassa asemassa 5, 6, 7 tai 8.

25 Substituentit R_3 voivat olla missä tahansa vapaana
olevassa asemassa 1, 2, 3 tai 4, edullisesti 1, 3 tai
4-asemissa.

Ryhmä CHR_4R_5 voi olla missä tahansa asemassa 1, 2,
3 tai 4, esimerkiksi 1, 2 tai 3-asemissa. Edullisesti ryh-
mä $-CHR_4R_5$ on 2-asemassa.

30

Täten toisena tämän keksinnön kohteena ovat yhdis-
teet, joilla on kaava (I^a)



35

jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m ja n ovat kuten tässä edellä on määritetty.

Substituentti R_6 voi olla liittyneenä mihin tahansa hiiliatomiin pyridyyliarenkaassa, mutta on edullisesti
5 liittynyt 3-, 4- tai 5-asemaan.

Alaan perehtyneet ymmärtävät, että yksittäisten yhdisteiden rengasjärjestelmän numerointi kaavan (I) piirissä vaihtelee riippuen substituenttien luonteesta, lukumäärästä ja asemasta. Yksinkertaisuuden vuoksi rengasatomien numerointi, jota käytetään, on se, joka on esitetty
10 edeltävässä kaavassa (I), paitsi silloin kun yksittäisten yhdisteiden nimet on annettu.

On ymmärrettävä, että kaavan (I) yhdisteet voivat sisältää kiraliakeskuksen. On myös ymmärrettävä, että kaava (I) käsittää kaikki keksinnön yhdisteiden enantiomeerit
15 ja diastereomeerit kuten myös niiden seokset, mukaan lukien rasemaatit.

Elektroneja puoleensa vetävät ryhmät ovat tunnettuja alaan perehtyneelle ja tällaisia ryhmiä voidaan myös
20 käyttää. Tällaisia ryhmiä ovat halogeeniatomit, kuten fluori-, kloori- ja bromiatomit, nitriiliryhmät, nitroryhmät, trifluorimetyyliiryhmät, aldehydiryhmät, ketoryhmät ja karboksyylihappo- ja esteriryhmät ja ne valitaan edullisesti fluoriatomeista, klooriatomeista ja nitriiliryhmistä.
25 Erityisen edullisia kaavan (I) yhdisteistä ovat ne, joissa kumpikin R_2 ja R_3 on fluoriatomi.

Sopivasti R_2 on fluoriatomi ja m on kokonaisluku 1 - 4.

Kun m on 1, R_2 on edullisesti 5- tai 7-asemassa, erityisesti 7-asemassa.
30

C_{1-6} -alkyyli- ja C_{1-6} -alkoksiryhmät voivat sisältää haarautuneita tai haarautumattomia alkyyliketjiryhmiä, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, *n*-propyyli-, iso-propyyli-,
35 *n*-butyyli-, *t*-butyyli-, pentyyli- tai heksyyliiryhmiä, edullisesti C_{1-4} -alkyyliiryhmiä. Täten esimerkiksi kukin R_1

ja R_4 voi olla vetyatomi tai metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyli-ryhmä.

R_1 ja R_4 ovat kumpikin edullisesti vetyatomi tai metyyli-ryhmä.

5 Kaavan (I) yhdisteiden eräässä edullisessa ryhmässä R_5 on pyridin-3-yyli- tai pyridin-4-yyli-ryhmä.

Sopivasti R_6 on fluoriatomi, metyyli-ryhmä tai metoksi-ryhmä.

10 Edullisessa kaavan (I) yhdisteiden ryhmässä R_1 ja R_4 ovat kumpikin vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R_2 ja R_3 ovat fluoriatomeja, R_6 on fluoriatomi, metyyli-ryhmä tai metoksi-ryhmä, m on kokonaisluku 1 - 4, n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3 ja p on 0, 1 tai 2.

15 Erityisen edullisessa kaavan (I) yhdisteiden ryhmässä R_1 ja R_4 ovat kumpikin vetyatomi, R_2 ja R_3 ovat fluoriatomeja, R_6 on fluoriatomi tai metyyli- tai metoksi-ryhmä ja m , n ja p ovat kukin riippumattomasti 0, 1 tai 2.

Keksinnön mukaisia spesifisiä yhdisteitä ovat:

20 2-fluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

2-fluori-7-pyridin-3-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

2-fluori-7-pyridin-4-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

2-fluori-7-(3-fluoripyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

25 2-fluori-7-(3-metyli-pyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

2-fluori-7-(3-metoksi-pyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

30 1,7-difluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

2,4-difluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

1,4,7-trifluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yyli-metyyli-9H-karbatsoli

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kaavan (I) yhdisteiden suoloja ovat happoadditiosuolat, jotka on saatu epäorgaanisista ja orgaanisista hapoista, kuten vetykloridit, vetybromidit, sulfaatit, fosfaatit, sitraatit, tartraatit, maleaatit, fumaraatit, sukkinaatit, p-tolueenisulfonaatit ja metaanisulfonaatit. Muut sopivat suolat ovat ilmeisiä alaan perehtyneelle. Hydrokloridi-, sulfaatti- ja fosfaattisuolat ovat erityisen edullisia. Suolat, jotka eivät ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla hyödyllisiä kaavan (I) yhdisteiden valmistuksessa ja nämä muodostavat keksinnön lisäosan.

Keksinnön yhdisteet voidaan eristää yhdessä liuotinmolekyylien kanssa kiteyttämällä tai haihduttamalla tarkoituksenmukaisesta liuottimesta. Tällaiset kaavan (I) yhdisteiden solvaatit kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Tämän jälkeen viitteet keksinnön mukaiseen yhdisteeseen käsittävät sekä kaavan (I) yhdisteet että niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita ja selektiivisiä 17,20-lyyaasi-steroidientsyymin selektiivisiä inhibiittoreita, joka lyaasi on pääentsyymi C_{21} -steroidien (esim. pregnenoloni) konversiossa androgeeneiksi (esim. testosteroni) ja estrogeeneiksi (esim. estradioli).

Kaavan (I) yhdisteiden 17,20-lyyaasia inhiboiva aktiivisuus osoitettiin in vitro niiden kyvyllä inhiboida ihmisen kivesten 17,20-lyyaasin aiheuttamaa 17 α -hydroksi-pregnenolonin konversiota dehydroepiandrosteroniksi ja inhiboida rotan kivesten 17,20-lyyaasin aiheuttamaa 17 α -hydroksiprogesteronin konversiota androsteenidioniksi. Nämä kokeet toteutettiin menetelmän mukaisesti, joka perustuu Ayubin ja Levelin menetelmään julkaisussa J. Steroid Biochem, 1987, 28, 521.

In vivo kokeissa testattiin keksinnön yhdisteiden kyky tukahduttaa testosteronitasojen nousu, joka oli aiheutettu urospuolisissa rotissa stimuloimalla ihmisen siikion suonikalvon gonadotrofiinilla (hCG).

5 17,20-lyyaasin inhibiittorit vähentävät androgeenien ja estrogeenien kiertäviä ja paikallisia tasoja. Keksinnön yhdisteitä voidaan täten käyttää androgeenistä ja/tai estrogeenistä johtuvien sairauksien, kuten rinnan pahanlaatuisen ja hyvänlaatuisen sairauden, kohdun limakalvosairauden, munasarjojen, eturauhasen ja haiman sairauksien hoidossa. Näitä sairauksia ovat eturauhas-, rinta- ja kohdun limakalvosyöpä, eturauhasen liikakasvu, rinnan sidekudoskasvain, endometriosis ja munasarjojen monirakkulaisuus. Kaavan (I) yhdisteet ovat myös hyödyllisiä Cushingin oireyhtymän, miehen rintojen suurenemisen, ennenaikaisen synnytyksen, varhaiskypsyyden, naisen liikakarvaisuuden, kuukautisia edeltävän oireyhtymän, miehen kaljuuntumisen ja aknen hoidossa. Keksinnön yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä eturauhassyövän hoidossa.

20 Keksinnön lisäkohteena ovat täten kaavan (I) yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit käytettäväksi vaikuttavina terapeuttisina aineina erityisesti sairauksien hoidossa, joiden alkuperä liittyy kohonneisiin androgeeni- ja/tai estrogeenitasoihin eläimissä (erityisesti ihmisissä).

Tämän keksinnön erityisenä kohteena on kaavan (I) yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai solvaatti käytettäväksi eturauhassyövän hoidossa.

30 Vaihtoehtoisena kohteena on menetelmä androgeenien ja/tai estrogeenien tasojen alentamiseksi nisäkkäässä, mukaan lukien ihminen, jossa menetelmässä annetaan vaikuttava määrä kaavan (I) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia.

35 Keksinnön lisäkohteena tai vaihtoehtoisena kohteena on kaavan (I) yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyt-

tävän suolan tai solvaatin käyttö lääkkeen valmistamiseksi androgeeni- ja/tai estrogeenitasojen alentamiseksi.

Alaan perehtynyt ymmärtää, että tässä esiintyvät viittaukset hoitoon kattavat myös ennaltaehkäisyyn, kuten
5 myös jo todettujen oireiden hoidon.

Vaikka on mahdollista käyttää keksinnön mukaista yhdistettä potilaan hoidossa raakana kemikaalina, on edullista antaa vaikuttava aineosa farmaseuttisena valmistemuotona.

10 Tämän mukaisesti keksinnön kohteena on farmaseuttinen valmistemuoto, joka sisältää kaavan (I) yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai täyteaineen kanssa ja valinnaisesti
15 toisen terapeuttisen ja/tai ennalta ehkäisevän aineosan kanssa. Kantoaineiden on oltava "hyväksyttäviä" siinä mielessä, että ne ovat yhteensopivia valmistemuodon muiden aineosien kanssa eivätkä vaikuta haitallisesti potilaaseen.

20 Farmaseuttisia valmistemuotoja ovat ne, jotka sopivat oraalista, peräsuolensisäistä, nenänsisäistä, paikallista, siirteen muodossa olevaa tai ruoansulatuskanavan ulkopuolista (mukaan lukien lihaksensisäinen, ihonalainen ja laskimonsisäinen) antomuotoa varten tai ovat muodossa,
25 joka sopii annettavaksi sisäänhengittäen tai sisäänpuhaltaen. Valmistemuodot voivat olla, mikäli tarkoituksenmukaista, erillisinä yksikköannoksina ja ne voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä, joka on tunnettu lääkealalla. Kaikki menetelmät käsittävät vaiheen, jossa vaikuttava yhdiste saatetaan kosketukseen nestemäisten kantoaineiden kanssa tai hienojakoisten kiinteiden kantoaineiden kanssa tai molempien kanssa ja sitten, mikäli tarpeen,
30 muokataan tuote halutuksi valmistemuodoksi.

Oraalista antomuotoa varten farmaseuttiset koostu-
35 mukset voivat olla esimerkiksi tablettien tai kapselien

muodossa, jotka on valmistettu tavalliseen tapaan farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden, kuten sideaineiden (esim. esigelatinoidun maissitärkkelyksen, polyvinyylipyrrolidonin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosan) kanssa; 5 täyteaineiden (esim. laktoosin, hienokiteisen selluloosan tai kalsiumfosfaatin) kanssa; liukuaineiden (esim. magnesiumstearaatin, talkin tai piidioksidin) kanssa: desintegroitintiaineiden (esim. perunatärkkelyksen tai natriumtärkkelysglykolaatin) kanssa; tai kostuttimien (esim. natriumlauryylisulfaatin) kanssa. Tabletit voidaan päällystää 10 menetelmien avulla, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla.

Nestemäiset valmisteet oraalista antomuotoa varten voivat olla esimerkiksi liuosten, siirappien tai suspensioiden muodossa tai ne voivat olla kuivatutotteena, johon 15 lisätään vettä tai muuta sopivaa liuotinta ennen käyttöä. Tällaiset nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa tavalliseen tapaan farmaseuttisesti hyväksyttävien lisäaineiden, kuten suspendointiaineiden (esim. sorbitolisiirapin, metyyliiselluloosan tai hydrattujen ravintorasvojen) kanssa; 20 emulgointiaineiden (esim. lesitiinin tai arabikumin) kanssa; ei-vesipitoisten apuaineiden (esim. manteliöljyn, öljyestereiden tai etyylialkoholin) kanssa; ja säilöntäaineiden (esim. metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoattien tai sorbiinihapon) kanssa.

25 Paikallista antomuotoa varten suuhun farmaseuttiset koostumukset voivat olla poskensisäisinä tai kielenalaisina tabletteina, tippoina tai pastilleina formuloituina tavalliseen tapaan.

30 Paikallista antomuotoa varten iholle keksinnön yhdisteet voidaan formuloida voiteiksi, geeleiksi, tahnoiksi tai pesunesteiksi tai iholaastareiksi. Tällaiset koostumukset voidaan esimerkiksi formuloida vesipitoisen tai öljymäisen pohjan kanssa lisäämällä sopivaa paksunninta, geeliytymisainetta, emulgointiainetta, stabilointiainetta,

dispergointiainetta, suspendointiainetta ja/tai väriainetta.

Keksinnön yhdisteet voidaan myös formuloida depotvalmisteiksi. Tällaiset pitkävaikutteiset valmistemuodot
 5 voidaan antaa siirteenä (esimerkiksi ihonalaisena tai lihaksensisäisenä) tai lihaksensisäisenä injektiona. Täten yhdisteet voidaan formuloida esimerkiksi sopivien polymeeristen tai hydrofobisten aineiden (esimerkiksi emulsiona hyväksyttävässä öljyssä) tai ioninvaihtohartsien tai niuk-
 10 kaliukoisten johdannaisten, esimerkiksi niukkaliukoisen suolan, kanssa.

Keksinnön yhdisteet voidaan formuloida ruoansulatuskanavan ulkopuolista antamista varten injektiona, tavallisesti laskimonsisäisenä, lihaksensisäisenä tai ihonalaisena injektiona, esimerkiksi ampulli-injektiona tai
 15 jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona. Valmistemuodot injektiota varten voivat olla yksikköannosmuotona, esim. ampulleissa tai moniannossäiliöissä lisätyn säilöntäaineen kanssa. Koostumukset voivat olla suspensioiden, liuosten tai emulgointiaineiden muodossa öljyssä tai vesipitoisessa liuottimessa ja ne voivat sisältää formulointiaineita,
 20 kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita. Vaihtoehtoisesti vaikuttava aineosa voi olla jauheen muodossa, joka yhdistetään sopivan liuottimen, esim. steriilin pyrogeenivapaan veden kanssa ennen käyttöä.
 25

Keksinnön yhdisteet voidaan myös formuloida peräsuolensisäiseksi koostumukseksi, kuten peräpuikoksi tai peräruiskeeksi, jotka sisältävät tavallisia peräpuikkopoh-
 30 jia, kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä. Nenänsisäistä antomuotoa varten keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi nestesuihkeina, jauheina tai tippojen muodossa.

Annettaviksi sisäänhengittämällä keksinnön mukaiset yhdisteet ovat edullisesti aerosolisuihkeen muodossa painepakkauksista tai nenäsuihkeista käyttäen sopivaa ponne-
 35

kaasua, esim. diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetrafluorimetaania, 1,1,1,2-tetrafluorimetaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua. Paineistetun aerosolin tapauksessa yksikköannos voidaan määrittää venttiilin avulla, joka vapauttaa halutun määrän. Kapselit ja pakkaukset, jotka koostuvat esim. gelatiinista käytettäviksi sisäänhengittämällä tai sisäänpuhaltamalla, voidaan formuloida niin, että ne sisältävät keksinnön yhdisteen jauheseosta ja sopivaa jauhepohjaa, kuten laktoosia tai tärkkelystä.

Mitkä tahansa edeltävät farmaseuttiset koostumukset voivat olla tavalliseen tapaan kontrolloitujen vapautumismuotojen muodossa.

Edullisesti keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset ovat sopivia oraalista, peräsuolensisäistä tai paikallista antomuotoa varten.

Tavallinen yksikköannosvalmistemuoto sisältää vaikuttavaa aineosaa määränä 0,1 - 200 mg.

On ymmärrettävä, että tarvittava määrä kaavan (I) yhdistettä käytettäväksi hoidossa ei vaihtelee pelkästään valitun kyseisen yhdisteen mukaan vaan riippuu myös antoreitistä, hoidettavan sairauden luonteesta ja potilaan iästä, painosta ja kunnosta ja on viime kädessä vastaavan lääkärin tai eläinlääkärin päätettävissä. Yleensä kuitenkin sopiva annos on alueella n. 1 - n. 500 mg/päivä, edullisesti alueella 20 - 200 mg/päivä ja edullisimmin alueella 50 - 120 mg/päivä.

Sopiva päivittäinen annos käytettäväksi ennaltaehkäisyyn on tavallisesti alueella 0,1 mg - 50 mg.

Haluttu annos voi tavallisesti olla yksittäisenä annoksena tai jaettuina annoksina annettavaksi tarkoituksenmukaisin välein, esimerkiksi kahtena, kolmena, neljänä tai useampana annoksena/päivä. Yhdistettä annetaan tavallisesti yksikköannosmuotona.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan myös käyttää yhdessä muiden terapeuttisten aineiden kanssa, esimerkiksi muiden androgeenia ja/tai estrogeeniä alentavien aineiden tai syöpää vastustavien aineiden kanssa. Erityisesti keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä tunnettujen syöpää vastustavien aineiden kanssa.

Keksinnön lisäkohteena on täten yhdistelmä, joka sisältää tässä määritettyä kaavan (I) yhdistettä yhdessä toisen terapeuttisesti vaikuttavan aineen kanssa, erityisesti syöpää vastustavan aineen kanssa.

Edellä viitattua yhdistelmää voidaan edullisesti käyttää farmaseuttisen valmistemuodon muodossa ja täten farmaseuttiset valmistemuodot, jotka sisältävät edellä määritettyä yhdistelmää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa, muodostavat keksinnön lisäkohteen.

Kun kaavan (I) yhdisteitä käytetään yhdessä toisen terapeuttisen aineen kanssa, yhdisteitä voidaan antaa joko peräkkäisesti tai samanaikaisesti mitä tahansa edellä kuvattua reittiä pitkin.

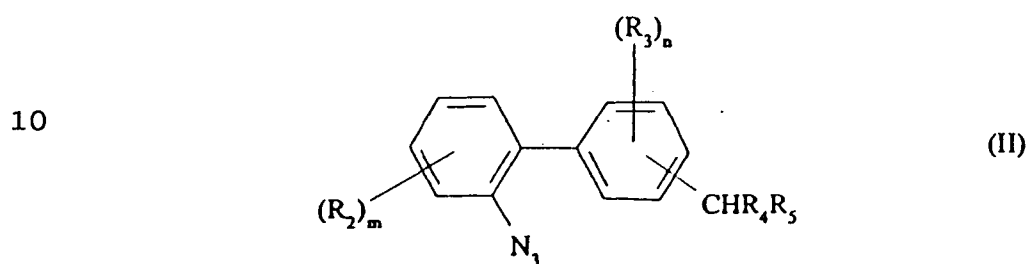
Sopivia terapeuttisia aineita käytettäväksi edellä määritetyissä yhdistelmissä ovat esimerkiksi kyproteroni-asetaatti, flutamidi ja anandroni.

Kun kaavan (I) yhdisteitä käytetään yhdessä toisen terapeuttisen aineen kanssa, joka tehokkaasti vähentää androgeeni- ja/tai estrogeeni-tasoja nisäkkäissä, mukaan lukien ihminen, annos kutakin yhdistettä voi vaihdella verrattuna siihen kun yhdistettä annetaan pelkästään. Täten kun kaavan (I) yhdisteitä käytetään yhdessä toisen terapeuttisen aineen kanssa, annos kutakin yhdistettä voi olla sama tai erilainen kuin määrä, jota käytetään yhdisteen ollessa yksin. Tarkoituksenmukaiset annokset ovat helposti alaan perehtyneiden arvioitavissa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa menetelmällä, joka on tunnettu alalla yhdisteiden valmistuksessa, joilla on analoginen rakenne. Seuraa-

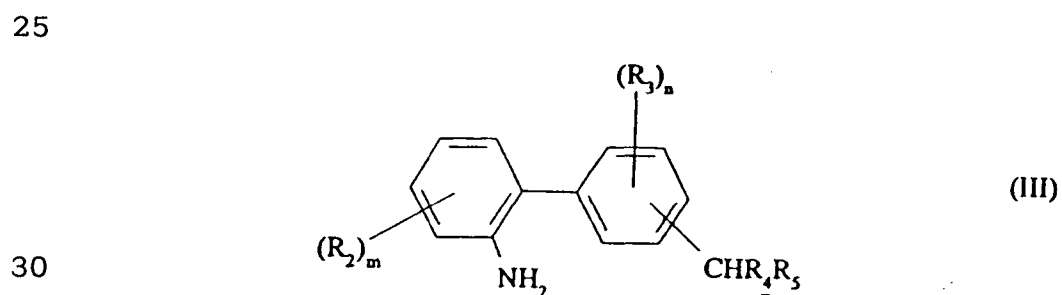
vassa kuvauksessa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m , n ja p ovat kuten yleisessä kaavassa (I) on määritetty, jollei toisin ole spesifioitu.

Eräässä yleisessä menetelmässä (A) yleisen kaavan (I) yhdiste, jossa R_1 on vetyatomi, voidaan valmistaa välituotteesta, jolla on kaava (II)



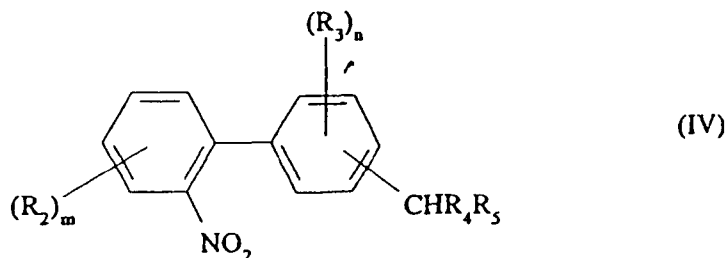
15 syklisoimalla. Reaktio toteutetaan tavallisesti sopivan liuottimen, kuten hiilivetyliuottimen, esimerkiksi dodekaanin läsnä ollessa, tai halogenoidun liuottimen, kuten diklooribentseenin läsnä ollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa esimerkiksi lämpötilassa 100 - 300 °C, edullisesti 150 - 220 °C. Yleinen menetelmä (A) on erityisen hyödyllinen kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_5 on triatsoliryhmä.

Kaavan (II) välituotteet voidaan valmistaa vastaavista kaavan (III) amiineista



käsittelemällä natriumnitriitillä epäorgaanisen hapon, esim. rikkihapon läsnä ollessa, mitä seuraa natriumatsidi. Reaktio toteutetaan edullisesti vesipitoisessa liuoksessa.

Kaavan (III) yhdisteet voidaan valmistaa vastaavista kaavan (IV) nitroyhdisteistä

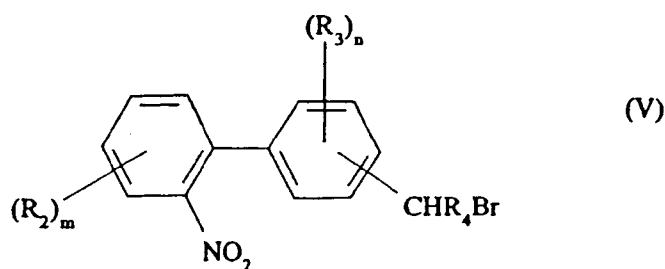


10

pelkistämällä käyttäen vetyä tai vety-donoria, esim. ammoniumformiaattia katalyytin, kuten jalometallikatalyytin, esim. platinan, palladiumin, platinaoksidin tai rodiumin läsnä ollessa, joka voi olla esim. hiili kantoaineella. Pelkistys voidaan toteuttaa liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa (joka voi olla vesipitoinen), etikkahapossa, vesipitoisessa etikkahapossa, eetterissä, esim. dioksaanissa, esterissä, esim. etyyliasetaatissa tai amidissa, esim. dimetyyliformamidissa tavallisesti lämpötilassa väliltä -10°C - $+50^{\circ}\text{C}$, edullisesti välillä 20°C - 30°C .

20

Kaavan (IV) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (V) yhdisteistä



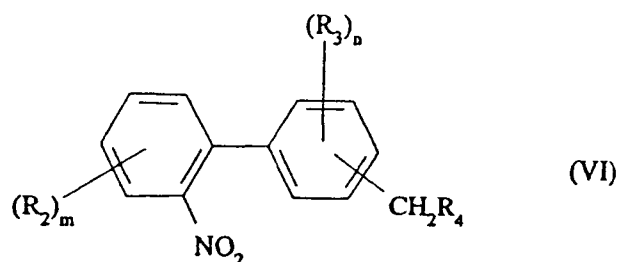
30

käsittelemällä yhdisteellä, jolla on kaava HR_5 , tai sen natriumsuolalla. Reaktio toteutetaan edullisesti sopivassa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa.

Kaavan (V) välituotteet voidaan valmistaa kaavan (VI) yhdisteistä

35

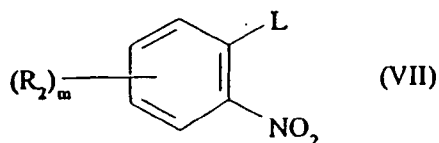
5



vapaan radikaalin bromauksella, esimerkiksi käyttäen N-bromisukkiini-imidiä initiaattorin, kuten peroksidin ja/tai ultraviolettivalon läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan edullisesti ei-polaarisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa liuottimessa, esim. kloroformissa tai tetra-

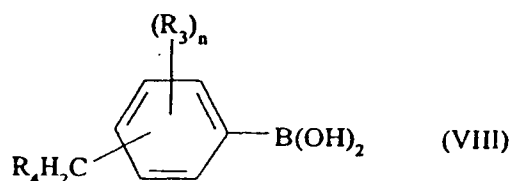
15 Kaavan (VI) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (VII) yhdisteistä

20



(jossa L on helposti korvattavissa oleva atomi tai ryhmä) saattamalla reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII)

25



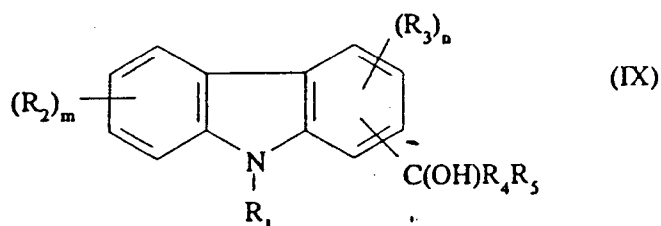
30

sopivan palladium(0)katalyytin, kuten tetrakis(trifenyyli-fosfiini)palladium(0) ja emäksen, kuten natriumkarbonaatin läsnä ollessa sopivassa vesipitoisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. etanolissa, aromaattisessa hiilivedys-

35 sä, esim. bentseenissä tai eetterissä, esim. dimetoksi-

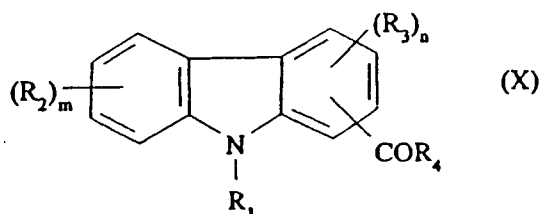
etaanissa tai liuottimien vesipitoisessa seoksessa. Sopivia atomeja tai ryhmiä L ovat halogeeniatomit, esim. bromi- tai jodiatomit tai triflaattiryhmä.

Toisessa yleisessä menetelmässä (B) kaavan (I) yhdiste voidaan valmistaa kaavan (IX) yhdisteestä



15 pelkistämällä. Pelkistysreaktio toteutetaan käyttäen sopivaa pelkistintä, kuten vetyä katalyytin, kuten jalometallikatalyytin, esim. platinan, palladiumin, platinaoksidin tai rodiumin läsnä ollessa, joka voi olla esim. hiilikantoaineella. Reaktio voidaan edullisesti toteuttaa liuottimessa, kuten alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, joka voi olla vesipitoinen, hapon, esim. vetykloridihapon läsnä ollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa esim. liuottimen palautusjäähdytyslämpötilassa tai korotetussa paineessa. Yleinen menetelmä (B) on erityisen hyödyllinen kaavan (I) yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_5 on pyridyyliryhmä.

25 Kaavan (IX) välituotteet voidaan valmistaa kaavan (X) yhdisteistä



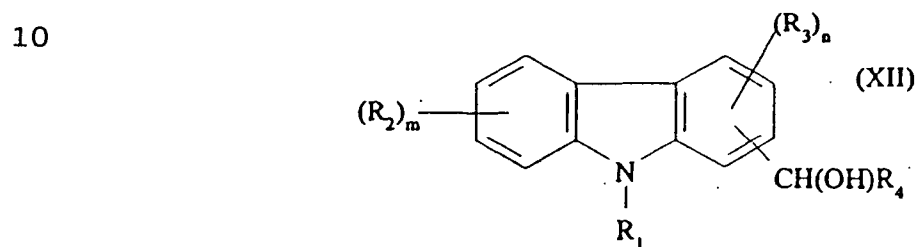
reaktiolla yhdisteiden kanssa, joilla on kaava (XI)

35



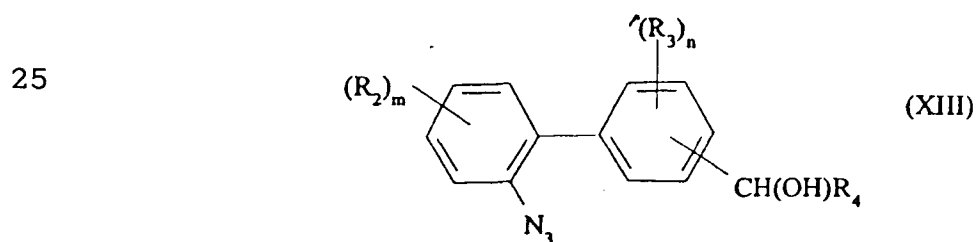
sopivan emäksen, kuten alkyylilitiumin, esim. n-butyylilitiumin läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan edullisesti sopivan liuottimen, kuten eetterin, esim. dietyylieetterin, dimetoksietaanin tai tetrahydrofuraanin tai liuottimien seoksen läsnä ollessa sopivasti alhaisessa lämpötilassa, esim. $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti n. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Kaavan (X) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XII) yhdisteistä



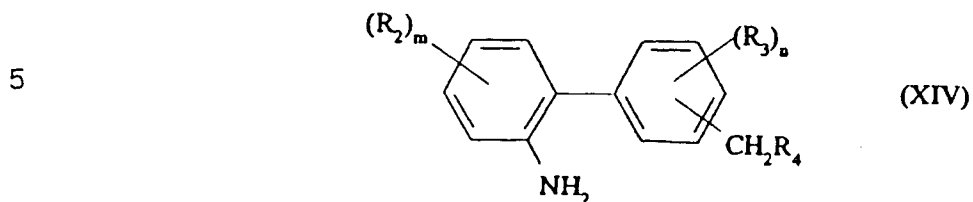
hapettamalla. Sopivat hapettimet ovat ilmeisiä alaan perehtyneelle ja niitä ovat pyridiinikloorikromaatti, kalliundikromaatti rikkihapossa ja bariummanganaatti. Reaktio voidaan edullisesti toteuttaa liuottimen, esim. halogenoidun liuottimen, kuten dikloorimetaanin läsnä ollessa.

20 Kaavan (XII) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XIII) yhdisteistä



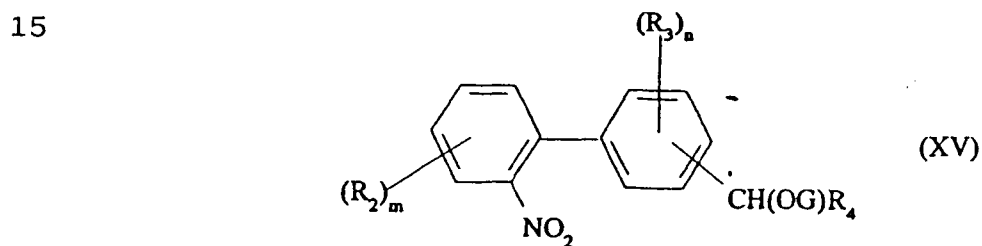
syklisoimalla. Reaktio toteutetaan tavallisesti sopivan liuottimen, kuten hiilivetyliuottimen, esim. dodekaanin tai halogenoidun liuottimen, esim. dikloorimetaanin läsnä ollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa, esim. $100 - 300\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti $150 - 220\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Kaavan (XIII) yhdisteet voidaan valmistaa kaavan (XIV) yhdisteistä



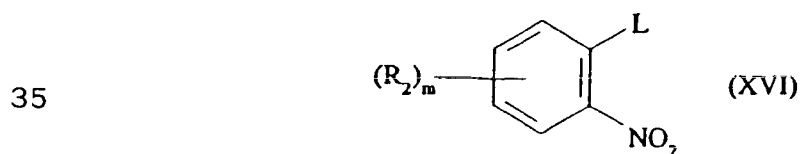
10 käsittelemällä natriumnitriitillä epäorgaanisen hapon, esim. rikkihapon läsnä ollessa, mitä seuraa natriumatsidi. Reaktio toteutetaan edullisesti vesipitoisessa liuoksessa.

Kaavan (XIV) yhdisteet voidaan valmistaa yhdisteistä, joilla on kaava (XV)



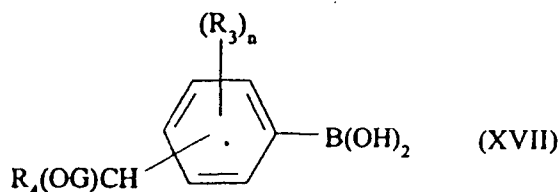
20 (jossa G on hydroksisuojarahm) pelkistämällä käyttäen vetyä tai vety-donoria, esim. ammoniumformiaattia, katalyytin, kuten jalometallikatalyytin, esim. platinan, palladiumin, platinaoksidin tai rodiumin läsnä ollessa, joka voi olla esim. hiili kantoaineella, ja tämän jälkeen poistetaan suojarahm G. Pelkistys voidaan edullisesti toteuttaa liuottimessa kuten alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, joka voi olla vesipitoinen, valinnaisesti hapon, esim. vetyklorihapon läsnä ollessa. Sopivia hydroksisuojarahmia on kuvattu seuraavassa.

30 Yhdisteet, joilla on kaava (XV), voidaan valmistaa yhdisteistä, joilla on kaava (XVI)



(jossa L on helposti korvattavissa oleva atomi tai ryhmä) saattamalla reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (XVII)

5



- 10 sopivan palladium(O)katalyytin, kuten tetrakis(trifenyyli-
fosfiini)palladiumin (O) ja emäksen, esim. natriumkarbo-
naatin läsnä ollessa sopivassa vesipitoisessa liuottimes-
sa, kuten alkoholissa, esim. etanolissa, aromaattisessa
hiilivedyssä, esim. bentseenissä, tai eetterissä, esim.
15 dimetoksietaanissa tai liuottimien vesipitoisessa seokses-
sa, edullisesti korotetussa lämpötilassa. Sopivia atomeja
tai ryhmiä L ovat halogeeniatomi, esim. bromi- tai jodi-
atomi ja triflaattiryhmä.

- 20 Vaihtoehtoiset valmistusreitit kaavan (X) välituot-
teiksi ovat ilmeisiä alaan perehtyneille.

Toisessa yleisessä menetelmässä (C) keksinnön mu-
kainen kaavan (I) yhdiste voidaan muuttaa toiseksi keksin-
nön yhdisteeksi käyttäen tavallisia menetelmiä.

- 25 Erään yleisen menetelmän (C) suoritusmuodon mukaan
kaavan (I) yhdiste, jossa R_1 on vetyatomi, voidaan alky-
loida käyttäen tavallisia menetelmiä. Reaktio voidaan to-
teuttaa käyttäen sopivaa alkylointiainetta, kuten alkyyli-
halidia, alkyyliitosylaattia tai dialkyyli-sulfaattia. Reak-
tio voidaan toteuttaa edullisesti inertissä orgaanisessa
30 liuottimessa, kuten amidissa, esim. dimetyyli-formamidissa,
tai eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, edullisesti
emäksen läsnä ollessa. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi
alkalimetallihydridit, esim. natriumhydridi, alkalimetall-
likarbonaatit, esim. natriumkarbonaatti tai alkalimetalli-
35 alkoksidit, esim. natrium- tai kaliummetoksidi, etoksidi

tai t-butoksidi. Alkylointireaktio toteutetaan edullisesti lämpötilassa 25 - 100 °C.

Toisen yleisen menetelmän (D) mukaisesti keksinnön mukainen kaavan (I) yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla kaavan (I) suojattu johdannainen tai sen suola reagoimaan suojaryhmän tai suojaryhmien poistamiseksi. Täten kaavan (I) yhdisteen tai sen suolan valmistuksen aikaisemmassa vaiheessa voi olla tarpeen ja/tai toivottavaa suojata yksi tai useampi reaktioherkkä ryhmä molekyylissä ei-toivottujen sivureaktioiden estämiseksi. Tällainen suojaus voidaan toteuttaa tavalliseen tapaan esimerkiksi kuten on kuvattu julkaisussa "Protective Groups in Organic Chemistry" julk. J.F.W. McOmie (Plenum Press 1973) tai julkaisussa "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene (John Wiley and Sons 1981).

Kaavan (I) yhdisteissä, joissa R_1 on vety, ryhmä NR_1 voidaan suojata esimerkiksi tavallisella aminosuojaryhmällä. Tällaisia ryhmiä voivat olla esimerkiksi aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli, difenyyylimetyyli tai trifenyylimetyyli-ryhmät; ja asyyli-ryhmät, kuten tosyli, N-bentsyylioksidikarbonyyli tai t-butoksidikarbonyyli.

Minkä tahansa läsnä olevan aminosuojaryhmän poistaminen voidaan toteuttaa tavallisten menetelmien avulla. Täten aralkyyli-ryhmä, kuten bentsyyli voidaan lohkaista hydrogenolyysillä katalyytin (esim. palladium/hiilen) läsnä ollessa; asyyli-ryhmä, kuten t-butoksidikarbonyyli voidaan poistaa lohkaisemalla esimerkiksi vetykloridilla dioksainissa tai natriummetoksidilla metanolissa.

Kuten on ymmärrettävä, joissakin edellä kuvatuissa yleisissä menetelmissä (A) - (C) on tarpeellista tai toivottavaa suojata mikä tahansa reaktioherkkä ryhmä molekyylissä, kuten edellä on kuvattu. Täten reaktiovaihe käsittää yleisen kaavan (I) tai sen suolan suojatun johdannaisten suojauksenpoiston, joka voidaan toteuttaa edellä kuvattujen menetelmien (A) - (C) jälkeen.

Kun halutaan eristää keksinnön mukainen yhdiste suolana, esimerkiksi happoadditiosuolana, tämä voidaan toteuttaa käsittelemällä yleisen kaavan (I) vapaata emästä tarkoituksenmukaisella hapolla, edullisesti ekvivalentti määrällä. Keksin­nön yhdisteiden solvaatit voidaan valmis-
 5 taa kiteyttämällä tai haihduttamalla kaavan (I) yhdistei-
 den tarkoituksenmukainen liuotin. Kaavan (I) enantiomee-
 rien erottaminen voidaan toteuttaa tavalliseen tapaan,
 esimerkiksi resoloimalla raseemiset seokset esim. käyttäen
 10 kiraalisia HPLC menetelmiä tai stereospesifisiä synteesejä
 isomeerisesti puhtaasta lähtöaineesta tai mistä tahansa
 edullisesta välituotteesta, esimerkiksi kuten on kuvattu
 julkaisussa Stereochemistry of Carbon Compounds, E.L.
 Eliel (McGraw Hill, 1962) ja julkaisussa Tables of Resol-
 15 ving Agents, S.H. Wilen.

Täten tämän keksinnön lisäkohteena voidaan seuraa-
 vat reaktiot, mikäli tarpeen ja/tai haluttua toteuttaa
 missä tahansa tarkoituksenmukaisessa järjestyksessä minkä
 tahansa menetelmän (A) - (C) jälkeen:

- 20 (i) suojaryhmien poistaminen;
- (ii) kaavan (I) yhdisteen tai sen suolan tai sol-
 vaatin konversio farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi
 tai solvaatiksi (esimerkiksi hydraatiksi);
- (iii) raseemisen seoksen erottaminen kaavan (I)
 25 yksittäiseksi enantiomeeriksi.

Kuten käytettyinä valmistavan sekvenssin viimeises-
 sä päävaiheessa, edeltäviä yleisiä menetelmiä keksinnön
 yhdisteiden valmistamiseksi voidaan myös käyttää lisäämään
 haluttuja ryhmiä välituotevaiheessa halutun yhdisteen val-
 30 mistamiseksi. Tätten olisi ymmärrettävä, että tällaisissa
 monivaiheprosesseissa reaktiojärjestys tulisi valita niin,
 että reaktio-olosuhteet eivät vaikuta molekyyllissä oleviin
 ryhmiin, joita halutaan lopputuotteessa olevan.

Kuten edellä on esitetty, keksinnön yhdisteet ovat
 35 hyödyllisiä 17,20-lyyaasin inhibiittoreina. 17,20-lyyaasin
 inhibitio voidaan osoittaa seuraavien kokeiden avulla:

Aktiivisuus in vitro

Biologinen aktiivisuus in vitro määritettiin mit-
taamalla 17,20-lyyaasi aktiivisuuden inhibitio mikrosoma-
lisessa valmisteessa ihmisen kiveksistä. Monia pitoisuuksia
5 kutakin yhdistettä inkuboitii mikrosomaalisen valmis-
teen kanssa ja 17- α -hydroksi (21-¹⁴C)pregnenolonin kanssa
substraattina 60 minuuttia 37 °C:ssa. Radioaktiivinen tuo-
te analysoitiin ja entsyymin inhibitio määritettiin ver-
taamalla ei-inhiboituihin kontrollinäytteisiin.

10 Aktiivisuus in vivo

Biologinen aktiivisuus in vivo määritettiin testo-
steronibiosynteesin rottamallissa. Yhdisteet annettiin
p.o. annoksena 3 mg/kg. Yksi tunti myöhemmin rotille an-
nettiin ihmisen sikiön suonikalvogonadotrofiinia (hCG)
15 s.c. testosteronisynteesin stimuloimiseksi ja kaksi tuntia
hCG:n antamisen jälkeen otettiin verinäyte ja veriseerumin
testosteronipitoisuudet määritettiin. Inhiboiva aktiivi-
suus määritettiin vertaamalla rottien, jotka olivat saa-
neet pelkästään liuotinta, arvoihin.

20 Tulokset in vitro ja in vivo kokeista seuraavien
esimerkkien yhdisteille on esitetty taulukossa 1. Tulokset
tunnetulle 17,20-lyyaasi inhibiittorille ketokonatsolile on
liitetty vertailun vuoksi.

Taulukko 1

5	Esimerkki	in vitro koe IC ₅₀ pitoisuus (nM)	in vivo koe % seerumin testosteroni inhibitio
	ketokonatsoli	85	56*
	1	97	50
	2	6	84
	3	5	74
10	4	8	40
	5	5	78
	6	19	71
	7	41	14
	8	12	36
15	9	25	5

* Ketokonatsoliannos oli 30 mg/kg.

20 Akuutit toksisuustutkimukset osoittavat, että esi-
merkin 2 yhdisteen yksittäiset annokset 3 mg/kg p.o. ovat
hyvin siedettäviä rotissa eikä mitään ilmeistä toksisuutta
havaittu.

25 Keksintöä kuvataan edelleen seuraavien ei-rajoit-
tavien esimerkkien avulla. Kaikki lämpötilat ovat °C as-
teita. Kromatografia toteutettiin silikageelillä. Kuivaa-
minen tehtiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla, DMSO tar-
koittaa dimetyylisulfoksidia. DMF on dimetyyliformamidi.
THF on tetrahydrofuraani. DME on dimetoksietaani. IPE on
isopropyylieetteri.

30 Välituote 1

4-(t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)fenyylibo-
ronihappo

(i) 4-(t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)bromi-
bentseeni

35 Liuosta, jossa oli t-butyylidimetyylisilyyliklori-
dia (21,1 g) DMF:ssä (25 ml), käsiteltiin tipoittain

liuoksella, jossa oli 4-bromi-bentsyylialkoholia (25 g) ja imidatsolia (18,2 g) DMF:ssä (100 ml). Saatu liuos jätettiin seisomaan huoneenlämpötilaan 72 tunniksi. Reaktioseos lisättiin etyyliasetaattiin (2 000 ml) ja orgaaninen kerros pestiin 2 N HCl:llä (2 x 50 ml), vedellä (4 x 250 ml), suolaliuoksella (250 ml), kuivattiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Kromatografia silikageelillä (1 kg) eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatilla (10:1 tilav./tilav.) antoi tuotteen vaaleankeltaisena öljynä.

10 (ii) 4-(t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)fenyyliboronihapo

 Liuos, jossa oli yhdistettä (i) (32,37 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (250 ml), jäähdytettiin -70 °C:seen typen paineessa. n-butyylilitiumia (70 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa) lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana pitäten lämpötila alle -65 °C. Saatua keltaista liuosta sekoitettiin alle -70 °C:ssa kaksi tuntia, sitten lisättiin tri-isopropyyliboraattia (75 ml) tipoittain, lämpötila pidettiin alle -65 °C:ssa. Kun lisäys oli täydellinen reaktion annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, tukahdutettiin sitten vedellä (550 ml) ja sitten eetterillä (250 ml).

 Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin eetterillä (2 x 500 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella (200 ml), kuivattiin ja haihdutettiin antamaan tuote vaaleankeltaisena kiteisenä kiinteänä aineena.

 Epäselvyyksien poistamiseksi esimerkkien 1 - 7 ja 9 yhdisteissä R_2 on 7-asemassa kaavassa (I), esimerkissä 8 R_2 on 5- ja 7-asemissa, esimerkissä 7 R_3 on 1-asemassa ja esimerkissä 9 R_3 on 1- ja 4-asemissa kaavassa (I). Yksittäisten yhdisteiden nimet ovat yhdenmukaisia IUPAC nimityksen kanssa.

Esimerkki 1

2-fluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbat-soli

1(i) 4-fluori-4'-metyyli-2-nitrobifenyyli

5 Liuosta, jossa oli 2-bromi-5-fluorinitrobentseeniä (15 g) bentseenissä (60 ml), sekoitettiin voimakkaasti typen paineessa ja käsiteltiin tetrakistrifenyylifosfiini-palladiumilla (0) (1,13 g), vesipitoisella 2 M natriumkarbonaatilla (35,7 ml) ja liuoksella, jossa oli p-tolyyli-boroni-happoa (10,2 g) 95-%:isessä etanolissa (25 ml). Seos kuumennettiin 95 °C:seen ja sitä sekoitettiin voimakkaasti typen paineessa 16 tuntia. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (400 ml) ja sitten (2 x 100 ml:lla). Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä (100 ml), suolaliuoksella (100 ml),
10 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan ruskea öljy. Kromatografia silikageelillä (500 g) eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatilla (25:1 tilav./tilav.) antoi ot-sikkoyhdisteen.

1(ii) 4'-bromimetyyli-4-fluori-2-nitrobifenyyli

20 Liuosta, jossa oli yhdistettä li) (2,04 g) hiilitetrakloridissa (40 ml), käsiteltiin pienellä määrällä bentsoyyliperoksidia ja N-bromisukkiini-imidiä (1,81 g). Seosta palautusjäähdytettiin 150 w:n lampun alla yksi tun-ti ja sitten saostunut sukkiini-imidi suodatettiin pois ja
25 pestiin CCl₄:llä (2 x 5 ml). Suodos ja pesut haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste keltaisena öljynä.

1(iii) 1-(4'-fluori-2'-nitro-bifenyyli-4-yylimetyyli)-1H-[1,2,4]triatsoli

30 Liuosta, jossa oli 1,2,4-triatsolia (0,613 g) DMF:ssä (5 ml), käsiteltiin natriumhydridillä (0,266 g 80-%:isena dispersiona öljyssä). Viiden minuutin kuluttua, kun kaikki kaasun muodostuminen oli päättynyt, seosta kä-siteltiin liuoksella, jossa oli yhdistettä lii) (3,1 g) DMF:ssä (3 ml). Saatua vaaleanruskeaa liuosta sekoitettiin
35 huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Seos lisättiin etyyliase-

taattiin (500 ml) ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (4 x 50 ml), uutettiin sitten 2 N HCl:llä (6 x 80 ml), pestiin sitten suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (150 g) eluoiden CHCl_3 :lla antamaan keltaisen kiteinen kiinteä aine. Eluointi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$:lla (19:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen keltaisena kumimaisena aineena.

10 **1(iv) 4-fluori-4'-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-bifenyl-2-yyliamiini**

Liuosta, jossa oli yhdistettä liii) (1,20 g) etikkahapossa (5 ml), käsiteltiin 10-%:isella Pd/C-katalyytillä (400 mg) ja sekoitettiin vedyn paineessa kolme tuntia. Katalyytti suodatettiin pois Kieselguhr kerroksen läpi ja pestiin etikkahapolla (2 x 5 ml), suodatettiin sitten ja pesut haihdutettiin keltaiseksi kumimaiseksi aineeksi. Tämä liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja pestiin varovasti kyllästetyllä vesipitoisella NaHCO_3 :lla (100 ml), sitten orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste ruskeahkona kiteisenä kiinteänä aineena.

1(v) 1-(2'-atsido-4'-fluori-bifenylyli-4-yylimetyyli)-1H-[1,2,4]triatsoli

25 Liuos, jossa oli yhdistettä liv) (970 mg) vedessä (9 ml) ja väkevässä rikkihapossa (0,75 ml), jäähdytettiin jäähauteessa. Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (261 mg) vedessä (3 ml), lisättiin tipoittain. Saatua keltaista liuosta sekoitettiin jäähauteessa 30 minuuttia. Liuos, jossa oli natriumatsidia (243 mg) vedessä (6 ml), lisättiin tipoittain. Havaittiin nopeaa typpikaasun kehittymistä. 30 minuutin kuluttua seos neutraloitiin kyllästetyllä vesipitoisella NaHCO_3 :lla, uutettiin sitten dikloorimetaanilla (4 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste vaaleanruskeana ki-
35 teisenä kiinteänä aineena.

1(vi) 2-fluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbatsoli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 1v) (200 mg) 1,2-diklooribentseenissä (5 ml), kuumennettiin 170 °C:ssa neljä
 5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja uutettiin 2 N HCl:llä (3 x 60 ml). Orgaaninen kerros pestiin sitten suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan epäpuhdas tuote sekä diklooribentseeniä. Epäpuhdas tuote lisättiin sykloheksaaniin (100 ml) ja kiinteä aine suodatettiin pois ja kuivat-
 10 tiin antamaan otsikkoyhdisteen kiteitä.
 NMR δ (DMSO-d₆) 5,57 s (2H), 6,99 t (1H), 7,12 d (1H), 7,25 dd (1H), 7,38 s (1H), 8,00 s (1H), 8,05 d (1H), 8,10 dd (1H), 8,70 s (1H), 11,42 s (1H).

15 Esimerkki 2

2-fluori-7-pyridin-3-yylimetyyli-9H-karbatsoli

2(i) 4-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4'-fluori-2'-nitrodifenyyli

Liuosta, jossa oli 4-(t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)fenyyliboronihiappoa (välituote 1) (25 g) ja
 20 2-bromi-5-fluori-nitrobentseeniä (15,5 g) kuivassa dime-toksietaanissa (120 ml), käsiteltiin tetrakistrifenyyli-fosfiinipalladiumilla (0) (1,1 g) ja 2 M vesipitoisella natriumkarbonaatilla (40 ml). Saatua seosta palautusjäähdytettiin typen paineessa 16 tuntia. Reaktioseos laimen-
 25 nettiin etyyliasetaatilla (600 ml) ja pestiin vedellä (2 x 100 ml), suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan ruskea öljy. Kromatografia sili-kageelillä (750 g) eluoiden sykloheksaani → sykloheksaani/etyyliasetaatilla (15:1) antoi otsikkoyhdisteen keltai-
 30 sena öljynä.

2(ii) 2-amino-4'-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-fluoridifenyyli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 2(i) (21 g) metano-
 35 lissa (300 ml), käsiteltiin 10-%:isella Pd/C-katalyytillä

(3,4 g) ja kuivalla ammoniumformiaatilla (16,48 g). Seosta sekoitettiin typen paineessa ja huoneenlämpötilassa 24 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois, pestiin metanolilla (2 x 25 ml) typen paineessa, suodatettiin sitten ja pesut
 5 haihdutettiin antamaan ruskeahko jäännös. Tämä liuotettiin veteen (200 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste ruskeana öljynä.

2(iii) (2'-atsido-4'-fluoribifenyl-4-yyli)metanoli

10 Liuosta, jossa oli yhdistettä 2(ii) (18,408 g) dioksaanissa (200 ml) ja vedessä (200 ml), käsiteltiin väkevällä rikkihapolla (11,47 ml) ja jäähdytettiin sitten 5 °C:seen. Liuos, jossa oli natriumnitriittiä (4,00 g) vedessä (15 ml), lisättiin tipoittain. Saatua oranssinväristä liuosta sekoitettiin 5 °C:ssa 30 minuuttia, sitten
 15 lisättiin natriumatsidiliuos (3,75 g) vedessä (20 ml) varovasti välttämällä typpikaasun liikakuohuminen. Kun lisäys oli täydellinen, reaktioseosta sekoitettiin 5 °C:ssa 30 minuuttia, sitten käsiteltiin varovasti kyllästetyllä vesipitoisella NaHCO_3 liuoksella, kunnes seos oli neutraali. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (5 x 200 ml) ja uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste
 20 te ruskeana öljynä.

2(iv) (7-fluori-9H-karbatsol-2-yyli)metanoli

25 Liuosta, jossa oli yhdistettä 2(iii) (13,9 g) 1,2-diklooribentseenissä (200 ml), palautusjäähdytettiin typen paineessa kolme tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä ja sitten se lisättiin sykloheksaaniin (100 ml). Kiinteä aine suodatettiin pois ja pestiin sykloheksaanilla (2 x 100 ml)
 30 ja kuivattiin sitten tyhjässä antamaan otsikkoyhdiste vaa-leanruskeana kiinteänä aineena.

2(v) 2-fluori-7-formyyli-karbatsoli-9-karboksyyl-happo tert-butyyliesteri

35 Liuosta, jossa oli yhdistettä 2(iv) (7,18 g) dikloorimetaanissa (1 500 ml), käsiteltiin bariummanganaa-

tilla (54,5 g) ja sekoitettiin typen paineessa viisi tuntia. Kiinteä aine suodatettiin pois ja pestiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml). Suodos ja pesut haihdutettiin antamaan vihreänruskea kiinteä aine. Tämä suspendoitiin
 5 dikloorimetaaniin (100 ml) ja käsiteltiin 4-dimetyyliaminopyridiinillä (3,78 g) ja di-t-butyylidikarbonaatilla (7,43 g). Saadun ruskean liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja laimennettiin sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos pestiin 2 N HCl:llä
 10 (2 x 400 ml), vedellä (200 ml), suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin sitten (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan epäpuhdas tuote. Tämä puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (500 g) eluoiden sykloheksaani/etyyliasetaatilla (15:1 tilav./tilav.) antamaan otsikkoyhdiste vaalean
 15 kermanvärisenä kiinteänä aineena.

2(vi) 2-fluori-7-hydroksipyridin-3-yylimetyyli)karbatsoli-9-karboksyylihappo tert-butyyliesteri

Liuos, jossa oli 3-bromipyridiiniä (0,306 ml) eetterissä (10 ml), jäähdytettiin -45 °C:seen typen paineessa.
 20 Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (2 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa) lisättiin tipoittain. Saatu ruskeahko suspensio lämmitettiin 0 °C:seen, jäähdytettiin sitten edelleen -45 °C:seen ja annettiin seistä 15 minuuttia. Liuos, jossa oli yhdistettä 2(v) (0,5 g) kuivassa THF:ssä
 25 (10 ml), lisättiin. Seosta sekoitettiin -45 °C:ssa yksi tunti, tukahdutettiin sitten ammoniumkloridiliuoksella (20 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml) ja yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella (200 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste kel-
 30 taisena vaahtona.

2(vii) 2-fluori-7-pyridin-3-yylimetyyli-9H-karbat-soli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 2(vi) (670 mg) metanolissa (20 ml), käsiteltiin typen paineessa palladium/
 35 hiilikatalyytillä (300 mg) ja väkevällä HCl:llä (0,8

ml). Seosta sekoitettiin vedyn paineessa kolme tuntia 50 °C:ssa, sitten lisättiin edelleen 300 mg katalyyttiä ja reaktiota jatkettiin kolme tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja pestiin metanolilla (2 x 10 ml), sitten suodos ja pesut haihdutettiin antamaan tahmea keltainen vaah-
 5 to. Kromatografia silikageelillä (100 g) eluoiden CHCl₃/IPE:llä (50:1 → 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen.

NMR δ (DMSO-d₆) 4,12 s (2H), 6,97 t (1H), 7,08 d (1H), 7,22
 10 d (1H), 7,32 m (1H), 7,68 d (1H), 8,05 m (2H), 8,41 d (1H), 8,58 s (1H), 11,31 s (1H).

Esimerkki 3

2-fluori-7-pyridin-4-yylimetyyli-9H-karbatsoli

i) 2-fluori-7-(hydroksipyridin-4-yylimetyyli)-kar-
 15 batsoli-9-karboksyylihappo tert-butyyliesteri

Liuos, jossa oli 4-bromipyridiiniä (253 mg) eetterissä (10 ml), jäähdytettiin -75 °C:seen typen paineessa. Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (1 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa) lisättiin. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen
 20 -75 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli yhdistettä 2(v) (0,5 g) kuivassa THF:ssä (5 ml). Reaktioseoksen yhden tunnin sekoittamisen jälkeen -70 °C:ssa lisättiin lisää seosta, jossa oli 4-bromipyridiiniä (506 mg) ja 2 ml n-butyylilitiumia (2 ml 1,6 M liuoksena) eetterissä (10 ml)
 25 (esisekoitettu -70 °C:ssa). Yhden lisätunnin jälkeen -70 °C:ssa lisättiin vesipitoista ammoniumkloridia (10 ml). Seos uutettiin eetterillä (4 x 30 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet uutettiin sitten 2 N HCl:llä (3 x 30 ml). Näitä yhdistettyjä happouutteita käsiteltiin 40-%:isella
 30 vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 11, uutettiin sitten dikloorimetaanilla (4 x 40 ml), sitten yhdistetyt uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Valmistava t.l.c. antoi otsikkoyhdisteen keltaisena kiinteänä aineena.

ii) 2-fluori-7-pyridin-4-yylimetyyli-9H-karbotsoli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 3i) (164 mg) metanolissa (5 ml), käsiteltiin typen paineessa palladium/hiilikatalyytillä (40 mg) ja väkevällä HCl:llä (0,2 ml). Seosta
 5 sekoitettiin vedyn paineessa 1,5 tuntia 50 °C:ssa, sitten lisättiin lisää katalyyttiä (80 mg) ja sitten reaktioseosta sekoitettiin vedyn paineessa 50 °C:ssa kolme tuntia. Katalyytti suodatettiin pois, pestiin metanolilla (2 x 5 ml), sitten suodos ja pesut haihdutettiin kumimaiseksi
 10 aineeksi. Tämä liuotettiin 4 M HCl:ään dioksaanissa (5 ml) 30 minuutiksi ja haihdutettiin sitten antamaan keltainen kumimainen aine. Tämä liuotettiin veteen (10 ml), käsiteltiin 40-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 11 ja sitten seos uutettiin dikloorimetaanilla (4 x
 15 20 ml). Yhdistetyt uutteenet kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Valmistava t.l.c. antoi otsikkoyhdisteen keltaisena kiinteänä aineena. NMR (DMSO-d₆) 4,12 δ s (2H), 6,97 δ t (1H), 7,06 δ d (1H), 7,2 - 7,4 δ m (4H), 8,0 - 8,1 δ m (2H), 8,46 δ d (1H),
 20 11,33 δ s (1H).

Esimerkki 4

2-fluori-7-(3-fluoripyridin-4-yylimetyyli)-9H-karbotsoli

i) 2-fluori-7-(hydroksi-(3-fluoripyridin-4-yyli)metyyli)karbotsoli-9-karboksyyliliippo tert-butyyliesteri

Liuos, jossa oli N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidi-amiinia (0,48 ml) kuivassa THF:ssä (5 ml), jäähdytettiin -70 °C:seen typen paineessa. Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (2 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa) lisättiin. Saa-
 30 tua liuosta sekoitettiin -20 °C:ssa yksi tunti ja jäähdytettiin sitten -70 °C:seen. Liuos, jossa oli 3-fluoripyridiiniä (0,273 ml) kuivassa THF:ssä (3 ml), lisättiin. Saa-
 35 tua suspensiota sekoitettiin -40 °C:ssa yksi tunti, sitten liuos, jossa oli yhdistettä 2(v) (500 mg) kuivassa THF:ssä (10 ml), lisättiin kahden minuutin aikana. Reaktioseosta

sekoitettiin -70 °C:ssa yksi tunti ja tukahdutettiin sitten vesipitoisella ammoniumkloridilla (20 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml), sitten yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (4 x 10 ml) ja suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin sitten (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Kromatografia silikageelillä (100 g) eluoiden kloroformi/isopropanolilla (50:1 → 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena.

10 ii) 2-fluori-7-(3-fluoripyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

 Liuosta, jossa oli yhdistettä 4i) (328 mg) metanolissa (10 ml), käsiteltiin palladium/hiilikatalyytillä (320 mg) ja väkevällä HCl:llä (0,4 ml). Seosta sekoitettiin vedyn paineessa kuusi tuntia 50 °C:ssa. Katalyytti suodatettiin pois ja pestiin metanolilla (3 x 5 ml). Suodos ja pesut haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Tämä liuotettiin veteen (20 ml) ja käsiteltiin 40-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 11. Seos uutettiin dikloorietaanilla (4 x 30 ml), sitten yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan kermanvärinen kiinteä aine. Kromatografia silikageelillä (50 g) eluoiden kloroformi:isopropanolilla (50:1 → 20 : 1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena.

NMR (DMSO-d₆): 4,19 δ s (2H), 6,97 δ t (1H), 7,07 δ d (1H), 7,23 δ d (1H), 7,40 δ m (2H), 8,05 δ m (2H), 8,35 δ d (1H), 8,52 δ s (1H), 11,32 δ s (1H).

Esimerkki 5

30 2-fluori-7-(3-metyylipyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

 i) 2-fluori-7-(hydroksi-(3-metyylipyridin-4-yyli)-metyyli)karbatsoli-9-karboksyylihappo tert-butyyliesteri

 Liuos, jossa oli 4-bromi-3-metyylipyridiiniä (549 mg) eetterissä (10 ml), jäädytettiin -70 °C:seen typen

paineessa. Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (3,2 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa), lisättiin. Saatua suspensiota sekoitettiin -70 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten lisättiin liuos, jossa oli yhdistettä 2(v) (500 mg) kuivassa THF:ssä (10 ml). Liuosta sekoitettiin -70 °C:ssa yksi tunti ja tukahdutettiin sitten vesipitoisella ammoniumkloridilla (20 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml) ja kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan keltainen kumimainen aine. Kromatografia silikageelillä (90 g) eluoiden kloroformi:isopropanolilla (50:1 → 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen vaaleankeltaisena vaahtona.

ii) 2-fluori-7-(3-metyylipyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 5i) (267 mg) metanolissa (5 ml), käsiteltiin palladium/hiilikatalyytillä (100 mg) ja väkevällä HCl:llä (0,25 ml). Seosta sekoitettiin vedyn paineessa 14 tuntia lisäämällä jaksottain lisää katalyyttiä. Katalyytti suodatettiin pois ja pestiin metanolilla (3 x 2 ml) ja etikkahapolla (2 x 1 ml). Suodos ja pesut haihdutettiin antamaan vaaleankeltainen kumimainen aine. Tämä liuotettiin veteen (10 ml) ja käsiteltiin 40-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 11. Seos uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 15 ml), sitten yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan vaalea kermanvärinen vaahto. Kromatografia silikageelillä (50 g) eluoiden kloroformi:isopropanolilla (50:1 → 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena.

NMR (DMSO-d₆) 2,25 δ s (3H), 4,14 δ s (2H), 6,97 δ t (1H), 7,01 δ d (1H), 7,13 δ d (1H), 7,23 δ m (2H), 8,0 - 8,1 δ m (2H), 8,33 δ m (2H), 11,27 δ s (1H).

Esimerkki 6

2-fluori-7-(3-metoksipyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

5 i) 2-fluori-7-(hydroksi-(3-metoksipyridin-4-yyli)-metyyli)karbatsoli-9-karboksyylihappo, tert-butyyliesteri

Liuos, jossa oli 4-bromi-3-metoksipyridiiniä (530 mg) eetterissä (10 ml), jäähdytettiin -70 °C:seen typen paineessa. Liuos, jossa oli n-butyylilitiumia (1,76 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa) lisättiin. Saatua suspensiota
 10 sekoitettiin -70 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten lisättiin liuos, jossa oli yhdistettä 2(v) (442 mg) kuivassa THF:ssä (10 ml). Liuosta sekoitettiin -70 °C:ssa yksi tunti ja tukahdutettiin sitten vesipitoisella ammoniumkloridilla (20 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml),
 15 sitten yhdistetyt uutteen pestiin vedellä (30 ml), suolaliuoksella (30 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Kromatografia silikageelillä (90 g) eluoiden kloroformi/isopropanolilla (50:1 → 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena
 20 kiinteänä aineena.

ii) 2-fluori-7-(3-metoksipyridin-4-yyli-metyyli)-9H-karbatsoli

Liuosta, jossa oli yhdistettä 6i) (200 mg) metanolissa (5 ml), käsiteltiin typen paineessa palladium/hiilikatalyytillä (100 mg) ja väkevällä HCl:llä (0,25 ml).
 25 Seosta sekoitettiin typen paineessa kahdeksan tuntia 50 °C:ssa. Katalyytti suodatettiin pois, pestiin metanolilla ja etikkahapolla ja sitten suodos ja pesut haihdutettiin antamaan valkoinen kiinteä aine. Tämä liuotettiin
 30 4 M HCl:ään dioksaanissa (15 ml) ja dikloorimetaaniin (50 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa kuusi tuntia ja haihdutettiin sitten antamaan kumimainen aine. Tämä liuotettiin veteen (10 ml), käsiteltiin 40-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 11 ja sitten seos
 35 uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 20 ml). Yhdistetyt uut-

teet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan keltainen kiinteä aine. Kromatografia silikageelillä (50 g) eluoiden kloroformi:isopropanolilla (50:1 $\rightarrow$ 20:1 tilav./tilav.) antoi otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena.

NMR (DMSO-d_6) 3,93 δ s (3H), 4,07 δ s (2H), 6,96 δ t (1H), 7,04 δ d (1H), 7,13 δ d (1H), 7,21 δ d (1H), 7,29 δ s (1H), 7,95 - 8,15 δ m (3H), 8,33 δ s (1H), 11,28 δ s (1H).

Esimerkit 7 - 9

Seuraavat yhdisteet valmistettiin menetelmien avulla, jotka ovat analogisia esimerkeissä 1 - 6 kuvattujen kanssa:

7. 1,7-difluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbatsoli

NMR δ (DMSO-d_6) 5,63 s (2H), 7,10 m (2H), 7,26 dd (1H), 7,92 d (1H), 7,98 s (1H), 8,15 dd (1H), 8,69 s (1H), 11,90 s (1H).

8. 2,4-difluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbatsoli

NMR δ (DMSO-d_6) 5,59 s (2H), 6,96 t (1H), 7,19 m (2H), 7,44 s (1H), 7,99 m (2H), 8,72 s (1H).

9. 1,4,7-trifluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbatsoli

NMR δ (DMSO-d_6) 5,62 s (2H), 6,96 dd (1H), 7,11 t (1H), 7,31 dd (1H), 8,02 m (2H), 8,72 s (1H), 12,25 s (1H).

Esimerkki 10

i) 4-fluorifenyyliboroni happo

Liuos, jossa oli 1-bromi-4-fluoribentseeniä (318,2 g) THF:ssä (3 000 ml), jäähdytettiin -52°C :seen typen paineessa. n-butyylilitiumia (2,5 M heksaanissa, 800 ml) lisättiin putken läpi viiden minuutin aikana lämpötilan noustessa n. -44°C :seen. Kun lisäys oli tehty, reaktion annettiin jatkua -52°C :ssa 15 minuuttia, sitten lisättiin tri-isopropyliboraattia (1 240 ml) 10 minuutin aikana.

Jäähdytys poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmetä n. 15 °C:seen. Se tukahdutettiin sitten lisäämällä vettä (2 000 ml). Seos jaettiin 2 000 ml:n lisämäärän vettä ja etyyliasetaatin (2 000 ml) kesken. Pulloon jäänyt gelatiini-
5 nimainen valkoinen aine poistettiin.

Vesipitoinen faasi uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (2 000 ml), sitten yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin suolaliuoksella (1 500 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan vaalea kermanvärinen kiinteä
10 aine (228,12 g). Kiinteä aine kiteytettiin kiehuvaan vedestä (1 100 ml) antamaan otsikkoyhdiste (152,18 g).

ii) m-nitro-p-bromibentsaldehydi

Väkevää rikkihappoa (3 125 ml) ja väkevää typpihappoa (1 250 ml) sekoitettiin yhteen (väkevää typpihappoa
15 lisättiin n. 100 ml:n annoksina) ja tämän jälkeen jäähdytettiin 5 °C:seen jää/suolahauteessa. p-bromibentsaldehydiä (500 g) lisättiin sitten annoksittain ja lämpötila pidettiin alle 10 °C. Kun lisäys oli täydellinen, saatu seos pidettiin huoneenlämpötilassa n. kolme tuntia (kunnes
20 kaikki p-bromibentsaldehydi oli liuennut), sitten se kaadettiin varovasti jäihin. Muodostunut sakka kerättiin suodattamalla ja pestiin huolellisesti vedellä, kunnes huuhtontajätteen pH oli n. 6, kuivattiin sitten tyhjiössä 40 °C:ssa antamaan otsikkoyhdiste valkoisena jauheena
25 (607,63 g).

iii) 4'-fluori-2-nitrobifenyyli-4-karbaldehydi

Seosta, jossa oli yhdistettä 10i) (300 g), yhdistettä 10ii) (448 g), tetratristrifenyyli- PF_5 -palladiumia (0) (15 g) ja vesipitoista 2 M natriumkarbonaattia (1,07 l) DME:ssä (3,2 l), palautusjäähdytettiin tyypin paineessa 16 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 2 000 ml). Yhdistetyt
30 uutteen pestiin suolaliuoksella (1 000 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Ennen täydellistä haihduttamista
35 tuote kiteytettiin. Kiteet suodatettiin pois, pestiin

IPE:llä ja kuivattiin sitten antamaan otsikkoyhdiste (244,3 g).

Huuhdontajätteet ja emäliuokset väkevöitiin. Jään-
nös kiteytettiin ja trituroitiin eetterillä, sitten kiin-
5 teä aine suodatettiin ja kuivattiin antamaan lisäsaanto
otsikkoyhdistettä (120 g).

**iv) 2-(4'-fluori-2-nitrobifenyl-4-yyli)-[1,3]-diok-
solaani**

Liuosta, jossa oli yhdistettä 10iii) (357,4 g) iso-
10 propyyliasetaatissa (4 000 ml), käsiteltiin p-tolueenisul-
fonihappo monohydraatilla (27 g) ja etyleeniglykolilla
(750 ml). Seosta palautusjäähdytettiin Dean-Stark lukon
kanssa kaksi tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos pestiin
vedellä (2 000 ml), kyllästetyllä vesipitoisella NaHCO_3 :lla
15 (2 000 ml), vedellä (2 x 2 000 ml), suolaliuoksella (1 000
ml), kuivattiin sitten (MgSO_4) ja haihdutettiin antamaan
otsikkoyhdiste kellertävänä siirappina (520,96 g).

Tolueenin on myös havaittu olevan sopiva liuotin
tätä reaktiota varten.

20 v) 2-[1,3]-dioksolan-2-yyli-7-fluori-9H-karbatsoli

Ksyleeniä (1 250 ml) ja trietyylifosfiittia (1 250
ml) sekoitettiin mekaanisesti typen paineessa ja kuumen-
nettiin palautusjäähdyttäen (n. 142 °C). Liuos, jossa oli
yhdistettä 10iv) (514,76 g) ksyleenissä (3 750 ml) lisät-
25 tiin kahden tunnin aikana ylläpitäen palautusjäähdyttämistä.
Palautusjäähdyttämistä jatkettiin 5,5 lisätuntia ja
sitten trietyylifosfiittia (500 ml) lisättiin tipoittain.
Palautusjäähdyttämistä jatkettiin 1,5 tuntia, sitten reaktio-
seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan yön aika-
30 na. Jäähdyttämisen jälkeen jää/vedessä 30 minuuttia kiteet
suodatettiin pois, pestiin ksyleenillä ja sykloheksaanilla
ja kuivattiin sitten tyhjässä 40 °C:ssa antamaan otsikko-
yhdiste (171,5 g).

Lisäsaannot saatiin sykloheksaanin huuhtelujätteis-
35 tä ja jäljelle jääneistä emäliuoksista.

Puhtaan trietyylifosfiitin on myös havaittu olevan sopiva liuotin tätä reaktiota varten.

vi) 7-fluori-9H-karbatsoli-2-karbaldehydi

Suspensiota, jossa oli yhdistettä 10v) (209,626 g) asetonissa (5 000 ml), käsiteltiin 2 N HCl:llä (1 250 ml) ja saatua keltaista suolaliuosta säilytettiin 30 minuuttia. Asetoni haihdutettiin pois ja vesipitoinen kerros ja kiinteä aine uutettiin etyyliasetaatilla (7 000 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (1 000 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan otsikkoyhdiste vaaleana aprikoosin/mangon värisenä kiinteänä aineena (171,59 g).

vii) 2-fluori-7-formyyli-karbatsoli-9-karboksyyliahappo tert-butyyliesteri

Suspensiota, jossa oli yhdistettä 10vi) (168,25 g) etyyliasetaatissa (300 ml), sekoitettiin 4-dimetyyliamino-pyridiinin (96,41 g) kanssa huoneenlämpötilassa tyypin paineessa. Liuos, jossa oli dibutyylidikarbonaattia (172,2 g) etyyliasetaatissa (1 000 ml), lisättiin 30 minuutin aikana, täten CO₂-kaasun muodostus oli ainoastaan hidasta ja sitten lisättiin lisää BOC-happoanhydridiä (25 g) reaktion loppuunviemiseksi. Valkoinen kiinteä aine kiteytyi. N. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen tämä suodatettiin pois, pestiin 2 N HCl:llä (2 x 500 ml), sitten vedellä kunnes se oli neutraali, kuivattiin sitten tyhjässä antamaan otsikkoyhdiste (187,44 g).

Lisäsaannot saatiin emäliuoksista.

viii) 2-fluori-7-(hydroksi-pyridin-3-yylimetyyli)-9H-karbatsoli

Liuos, jossa oli 3-bromipyridiiniä (16,6 ml) THF:ssä (5 000 ml), jäähdytettiin -70 °C:seen tyypin paineessa. Tämä liuos lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana liuokseen, jossa oli n-butyylilitiumia (220 ml 1,6 M liuoksena heksaanissa), joka oli jäähdytetty -70 °C:seen. 10 minuutin kuluttua liuos, jossa oli yhdistettä 10vii) (27 g) THF:ssä (700 ml), joka oli jäähdytetty -70 °C:seen,

lisättiin tipoittain 20 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin -70 °C:ssa 40 minuuttia, tukahdutettiin sitten ammoniumkloridiliuoksella (300 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 500 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin antamaan seos, jossa oli 2-fluori-7-(hydroksipyridin-3-yylimetyyli)karbatsoli-9-karboksyylihappo tert-butyyliesteriä ja 2-fluori-7-(hydroksipyridin-3-yylimetyyli)-9H-karbatsolia kullanuskeana öljynä.

Tämä öljy liuotettiin metanoliin (500 ml) ja käsiteltiin natriummetoksidilla (37 g 25-%:isena liuoksena metanolissa). 24 tunnin sekoittamisen jälkeen reaktio väkevöitiin 50 ml:ksi, sitten lisättiin vettä (250 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset uutettiin HCl:llä (20-%:inen vesipitoinen liuos, 3 x 250 ml). Yhdistetyt HCl kerrokset pestiin etyyliasetaatilla (250 ml). Vesipitoinen kerros neutraloitiin sitten pH-arvoon 10 NaOH pelleteillä ja uutettiin sitten metyleenikloridilla (2 x 500 ml). Yhdistetyt metyleenikloridikerrokset pestiin suolaliuoksella (500 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin 100 ml:ksi. Toluenea (250 ml) lisättiin ja suspensio väkevöitiin 150 ml:ksi. Saadun sakan kerääminen kuivaamisen jälkeen antoi otsikkoyhdisteen valkeahkona jauheena.

ix) 2-fluori-7-pyridin-3-yylimetyyli-9H-karbatsoli
Liuosta, jossa oli yhdistettä 10viii) 50-%:isessa metanolil/THF:ssä (200 ml), käsiteltiin väkevällä HCl:llä (5 ml) ja palladium/hiilikatalyytillä (10-%:inen aktiivinen katalyytti, 50-%:isesti kostutettu vedellä). Suspensio pantiin Parr hydrauspulloon ja käsiteltiin vetykaasulla 10 psi:ssä 25 °C:ssa kolme tuntia. Katalyytti suodatettiin pois, katalyyttikakku pestiin HCl:llä (10-%:inen, 100 ml), vedellä (100 ml) ja 10-%:isella NaOH:lla (100 ml). Suodos väkevöitiin 200 ml:ksi, neutraloitiin sitten NaOH-pelleteillä pH-arvoon 9. Sitten liuos uutettiin etyyliase-

5 taatilla (2 x 250 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella (250 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin antamaan valkoinen kiinteä aine. Raaka tuote liuotettiin metanoliin (400 ml) ja käsiteltiin tipoittain vedellä (200 ml). Saatu sakka kerättiin ja kuivattiin antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena.

Sulamispiste: 196 - 197 °C

Massaspektri (FAB+): 277

10 Alkuaineanalyysi:

	%	C	H	N
laskettu:		78,24	4,74	10,13
havaittu:		78,25	4,80	10,18

15 Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmistemuotoja, jotka sisältävät 2-fluori-7-pyridin-3-yyli-9H-karbatsolia vaikuttavana aineosana. Muut keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida samalla tavalla.

20 **Tabletit oraalista antomuotoa varten**

a) Puristettavat tabletit

	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
	vaikuttava aineosa	20,0
	hienokiteinen selluloosa	50,0
25	suihkukuivattu laktoosi	24,2
	natriumtärkkelysglykolaatti	5,0
	kolloidinen piidioksidi	0,3
	magnesiumstearaatti	0,5

30 Kaikki aineet paitsi magnesiumstearaatti sekoitetaan kunnes ne ovat tarpeeksi sekoittuneet. Magnesiumstearaatti seulotaan ja lisätään seokseen, joka on hyvin sekoitettu. Saatu seos puristetaan ennalta määritettyyn tablettikokoon ja punnitaan.

b) Märkägranuloitu tabletti

	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
	vaikuttava aineosa	30,0
	hienokiteinen selluloosa	55,2
5	tärkkelys 1500	6,0
	natriumtärkkelysglykolaatti	5,0
	10-%:inen polyvinyyli-pyrrolidoni	
	vedessä	3,0
	magnesiumstearaatti	0,5
10	kolloidinen piidioksidi	0,3

Kaikki aineosat paitsi polyvinyyli-pyrrolidoniliuos ja magnesiumstearaatti sekoitetaan leijupedissä. Polyvinyyli-pyrrolidoniliuos lisätään sekoitettuihin jauheisiin
 15 jatkuvasti sekoittaen, kunnes se on kauttaaltaan kostea. Kuivaamisen jälkeen rakeet jauhetaan partikkelikoon pienentämiseksi ja koon yhdenmukaisuuden kasvattamiseksi ja sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa. Rakeet puristetaan sitten ennaltamääritettyyn tablettikokoon ja punnitaan.

20 Tabletit, joilla on muu voimakkuus, voidaan valmistaa muuttamalla vaikuttavan aineosan suhdetta, esim. suhteessa laktoosiin tai muuttamalla puristuspainoa.

25 Tabletit voidaan kalvopäällystää sopivilla kalvoa muodostavilla aineilla, kuten hydroksipropyylimetyylisel-luloosalla, käyttäen standardimenetelmiä. Vaihtoehtoisesti tabletit voidaan päällystää sokeripäällysteellä tai päällysteellä, joka sulaa ruoansulatuskanavassa.

Siirappi oraalista antomuotoa varten

	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
	vaikuttava aineosa, mikronisoitu	5,00
	magnesiumalumiinisilikaatti	0,50
5	natriumkarboksimeetyyliselluloosa	0,80
	natriumlauryylisulfaatti	0,01
	sorbitoliliuos, USP	26,0
	metyyliiparabeeni	0,20
	propyyliiparabeeni	0,04
10	makuaine	0,50
	puhdistettu vesi	66,95

- 15 Natriumkarboksimeetyyliselluloosa ja magnesiumalumiinisilikaatti hydrataan liuoksessa, jossa on natriumlauryylisulfaattia vedessä, 24 tuntia. Vaikuttava aineosa suspendoidaan apuaineeseen sekoittimen avulla. Säilöntäaineet liuotetaan jäljelle jääneeseen veteen kuumentamalla ja jäädyttämisen jälkeen huoneenlämpötilaan lisätään sorbitoliliuos. Liuos lisätään suspensioon, makuaine sekoitetaan seokseen ja pH säädetään tarpeen mukaan. Lopullinen suspensio sekoitetaan homogenoijassa.
- 20

Pehmeät gelatiinikapselit oraalista antomuotoa varten

25	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
	vaikuttava aineosa, mikronisoitu	5,0
	polyetyleeniglykoli	47,5
	propyleeniglykoli	47,5

- 30 Glykolit sekoitetaan lämmittäen homogeeniseksi. Vaikuttava aineosa lisätään ja seos homogenoidaan ja täytetään tarkoituksenmukaiseen gelatiinimassaan antamaan pehmeitä gelatiinikapseleita, joiden täyttöpaino on tarkoituksenmukainen.

Peräpuikot peräsuolensisäistä antomuotoa varten

<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
vaikuttava aineosa, mikronoitu	2
Witepsol W32, kovettunut rasva	98

5

Liete, jossa on vaikuttavaa aineosaa osassa sulaa Witepsolia (n. 36 °C), valmistetaan käyttäen suurtehosekoittajaa ja dispergoidaan sitten tasaisesti jäljelle jääneeseen sulaan kovettuneeseen rasvaan. Suspensio täytetään 1 tai 2 g:n koon peräpuikkomuotteihin käyttäen sopivaa laitteistoa ja annetaan jäähtyä.

10

Ihon läpi tapahtuva antomuoto

<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus</u>
15 vaikuttava aineosa	5
silikonineste	90
kolloidinen piidioksidi	5

Silikonineste ja vaikuttava aineosa sekoitetaan yhteen ja kolloidista piidioksidia lisätään viskositeetin kasvattamiseksi. Aine annostetaan sitten lämpösuljettavaan polymeeriseen laminaattiin, joka koostuu seuraavista: polyesterivapauttamisliuska, tartuntakerros ihoon, joka kerros koostuu silikonista tai akryylipolymeereistä, kontrollikalvo, joka on polyolefiinia (esim. polyetyleenä tai polyvinyyliasetaattia) tai polyuretaania ja läpäisemätön tukikalvo, joka on polyesterimultilaminaattia. Laminoidut arkit leikataan sitten laastareiksi.

20

25

Valmistemuodot ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten

a) Laskimonsisäinen liuos

	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
5	vaikuttava aineosa	5,0
	natriumkloridi USP	0,9
	fosfaattipuskuri (yksiemäksinen ja kaksiemäksinen kaliumfosfaatti)	7,0
10	vesi injektiota varten USP	87,1

Vaikuttava aineosa liuotetaan veteen muiden aineosien kanssa ja steriilisuodatetaan (0,22 µm suodatin). Liuos täytetään lasiampulleihin, korkitetaan ja suljetaan ennen autoklaavikäsittelyä.

b) Lyofilisoitu tuote

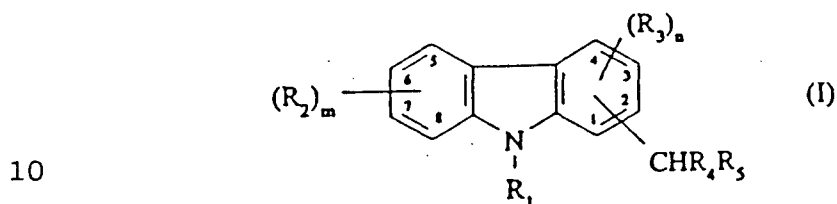
	<u>Aineosa</u>	<u>Koostumus (%)</u>
	vaikuttava aineosa	2,5
20	mannitoli	5,0
	fosfaattipuskuri (yksiemäksinen ja kaksiemäksinen kaliumfosfaatti)	7,0
	vesi injektiota varten USP	85,5
25		

Vaikuttava aineosa liuotetaan veteen muiden aineosien kanssa ja steriilisuodatetaan (0,22 µm suodatin). Liuos täytetään lasiampulleihin, korkitetaan ja lyofilisoidaan ennen sulkemista. Lyofilisoitu tuote muodostetaan uudestaan suolaliuoksella ennen antamista.

30

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten substi-
tuoitujen karbatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla
5 yhdisteillä on yleinen kaava (I)



jossa kaavassa

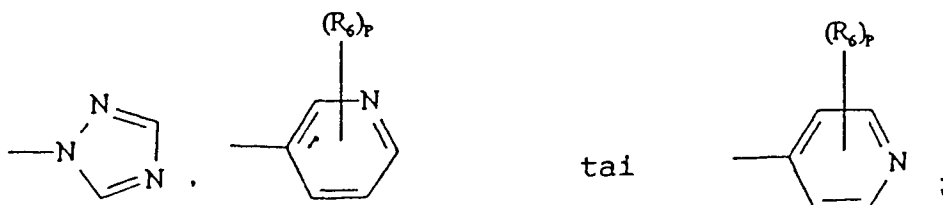
R_1 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi
tai C_{1-6} -alkyyli;

15 kukin R_2 voi olla sama tai erilainen ja on elektro-
neja puoleensa vetävä ryhmä;

kukin R_3 voi olla samanlainen tai erilainen ja on
elektroneja puoleensa vetävä ryhmä;

R_5 on ryhmä, jolla on kaava

20



25

R_6 on halogeeniatomi, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai C_{1-6} -al-
koksiryhmä;

m on 0 tai kokonaisluku 1 - 4;

n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3; ja

30

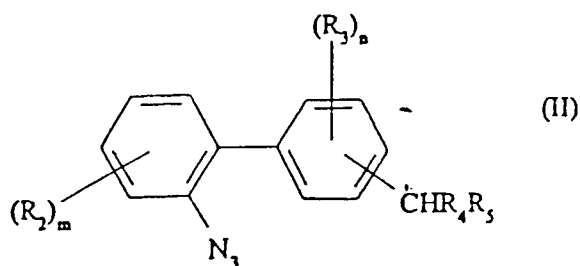
p on 0, 1 tai 2,

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja
solvaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

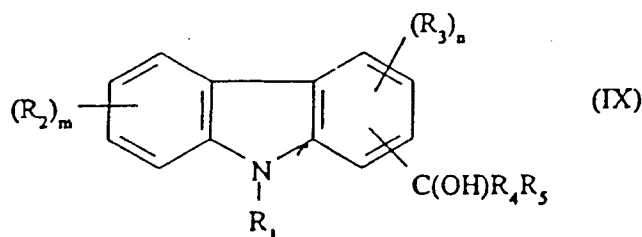
(A) kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi,
jossa R_1 on vetyatomi, syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava

35

(II)



(B) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (IX)



15 tai sen suojattu johdannainen; tai

(C) muutetaan kaavan (I) yhdiste toiseksi kaavan (I) yhdisteeksi; ja

20 mikäli tarpeen ja/tai haluttua, altistetaan vaiheista A, B tai C saatu yhdiste yhdelle tai useammalle reaktiovaiheelle, joissa:

(i) poistetaan mitkä tahansa suojaryhmät;

(ii) muutetaan kaavan (I) yhdiste tai sen suola tai solvaatti sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai solvaatiksi;

25 (iii) erotetaan raseeminen seos kaavan (I) yksittäisiksi enantiomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ryhmä $-CHR_4R_5$ on 1-, 2- tai 3-asemassa.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ryhmä $-CHR_4R_5$ on 2-asemassa.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat halogeeniatomi tai

nitriili, nitro, trifluorimetyyli, aldehydi, keto, karboksyylihapo tai karboksyylihapoesteriryhmä.

5 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat fluoriatomi, klooriatomi tai nitriiliryhmä.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on fluoriatomi ja m on kokonaisluku 1 - 4.

10 7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että m on 1 ja R_2 on 5- tai 7-asemassa, edullisesti 7-asemassa.

15 8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vetyatomi tai metyyliiryhmä.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_5 on pyridin-3-yyli- tai pyridin-4-yyliiryhmä.

20 10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_6 on fluoriatomi, metyyliiryhmä tai metoksiryhmä.

25 11. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_4 ovat kumpikin vetyatomi tai metyyliiryhmä, R_2 ja R_3 ovat fluoriatomeja, R_6 on fluoriatomi, metyyliiryhmä tai metoksiryhmä, m on kokonaisluku 1 - 4, n on 0 tai kokonaisluku 1 - 3 ja p on 0, 1 tai 2.

30 12. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 ja R_4 ovat kumpikin vetyatomi, R_2 ja R_3 ovat fluoriatomeja, R_6 on fluoriatomi tai metyyli tai metoksiryhmä ja m, n ja p ovat kumpikin riippumattomasti 0, 1 tai 2.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

2-fluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-karbat-
soli

2-fluori-7-pyridin-3-yylimetyyli-9H-karbatsoli

2-fluori-7-pyridin-4-yylimetyyli-9H-karbatsoli

5 2-fluori-7-(3-fluoripyridin-4-yylimetyyli)-9H-kar-
batsoli

2-fluori-7-(3-metyylipyridin-4-yylimetyyli)-9H-kar-
batsoli

10 2-fluori-7-(3-metoksipyridin-4-yylimetyyli)-9H-kar-
batsoli

1,7-difluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-
karbatsoli

2,4-difluori-7-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-
karbatsoli

15 1,4,7-trifluori-2-[1,2,4]triatsol-1-yylimetyyli-9H-
karbatsoli

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja
solvaatit.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

2-fluori-7-pyridin-3-yylimetyyli-9H-karbatsoli ja
sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.