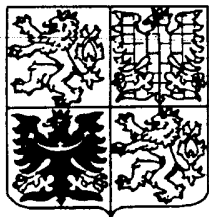


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 19.05.94
(32) 21.05.93
(31) 93/9310635
(33) GB
(40) 12.06.96

(21) 3051-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 403/06

C 07 D 401/06

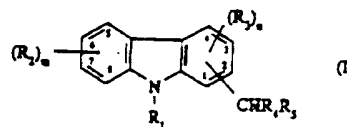
A 61 K 31/41

A 61 K 31/44

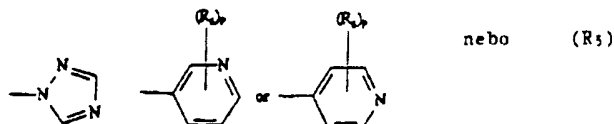
(71) GLAXO GROUP LIMITED, Middlesex, GB;

(72) Cherry Peter Clive, Middlesex, GB;
Cocker John Derek, Middlesex, GB;
Searle Andrew David, Middlesex, GB;

(54) **Karbazolové deriváty, způsob jejich výroby, jejich použití a farmaceutické prostředky s jejich obsahem**



(57) Vynález se týká substituovaných karbazolových derivátů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických přípravků, které je obsahují a jejich použití v medicíně pro snížení hladin estrogenu a/nebo androgenu. Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 a R_4 jsou nezávisle na sobě každý atom vodíku nebo C_{1-6} alkylová skupina, R_2 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony, R_3 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony, R_5 je skupina uvedeného obecného vzorce, R_6 je atom halogenu, C_{1-6} alkylskupina nebo C_{1-6} alkoxy skupina, m je nula nebo celé číslo 1 až 3 a p je nula, 1 nebo 2 a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.



Oblast techniky

Dosavadní stav techniky

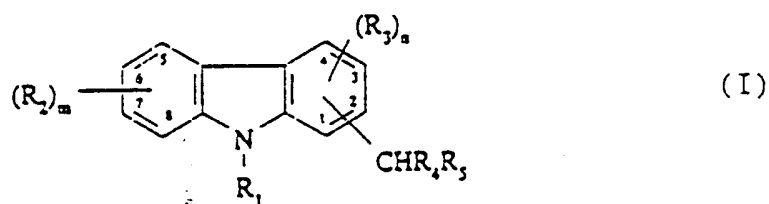
Vysoké dávky ketoconazolu byly použity pro léčbu rakoviny prostaty (Trachtenberg J., J.Urol. 132,61-63) a Pont A. a spol., Arch.Intern.Med. 145, 1429-1431 (1985). Nicméně dávky ketokonazolu, které produkují inhibici produkce testosteronu jsou výrazně více toxické než antifungální dávky a u selektivnějších 17,20-lyasových inhibitorů by bylo možno očekávat, že budou mít mnohem lepší terapeutický index.

Inhibice 17,20-lyasy, jako přiblížení k inhibici biosyntézy testosteronu, má také výhodu blokování adrenalu jakož i testikulárních odvozených androgenů (English H.F. a spol., Cancer Res. 47, 38-42 (1986) a měly by být účinnější

léčbou rakoviny prostaty než je dosažena LHRH agonisty.

Podstata vynálezu

Předložený vynález tak poskytuje sloučeniny obecného vzorce I

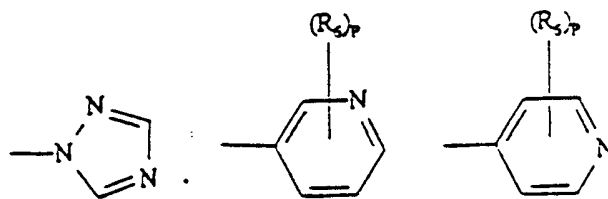


kde R_1 a R_4 jsou nezávisle na sobě každý atom vodíku nebo C_{1-6} alkylová skupina,

R_2 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony,

R_3 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony,

R_5 je skupina obecného vzorce



R_6 je atom halogenu, C_{1-6} alkylskupina nebo C_{1-6} alkoxyskupina,

m je nula nebo celé číslo 1 až 4,

n je nula nebo celé číslo 1 až 3 a

p je nula, 1 nebo 2

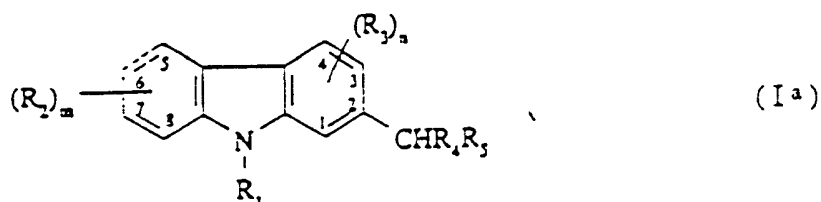
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Substituenty R_2 mohou každý být umístěn v jakékoliv dostupné poloze z poloh 5,6,7 nebo 8.

Substituenty R_3 mohou každý být umístěn v jakékoliv dostupné poloze z poloh 1,2,3 nebo 4.

Skupina $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ může být umístěna v jakékoliv z poloh 1,2,3 nebo 4, například v polohách 1,2 nebo 3. Výhodně bude skupina $-\text{CHR}_4\text{R}_5$ v poloze 2.

V jednom aspektu tak vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I^a



kde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 , m a n mají výše definovaný význam.

Substituent R_6 může být připojen k jakémukoliv uhlíkovému atomu pyridylového kruhu, ale výhodně je připojen v polohách 3,4 nebo 5.

Pro odborníky v oboru bude zřejmé, že číslování kruhového systému pro jednotlivé sloučeniny v rozsahu obecného vzorce I se bude měnit podle charakteru, počtu a poloh substituentů. Běžné číslování kruhových atomů je uvedeno ve vzorci I výše s výjimkou, kdy jsou uvedena jména jednotlivých sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat chirální

centrum. Vzorec I zahrnuje všechny enantiomery a diastereomery sloučenin podle vynálezu jakož i jejich směsi včetně racemátů.

Skupiny odčerpávající elektrony jsou dobře známy odborníkům v oboru a mohou být použity jakékoliv takové skupiny. Takové skupiny zahrnují atomy halogenu jako jsou atomy fluoru, chloru a bromu, nitrilové skupiny, nitroskupiny, trifluormethylové skupiny, aldehydoskupiny, ketoskupiny a skupiny karboxylových kyselin a esterové skupiny a jsou výhodně vybrány z atomů fluoru, chloru a nitrilových skupin. Zvláště preferovány jako sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, kde každý z R_2 a R_3 představuje atom fluoru.

Výhodně R_2 představuje atom fluoru a m je celé číslo 1 až 4.

Jestliže je m 1 je R_2 výhodně v poloze 5 nebo 7, zejména v poloze 7.

C_{1-6} alkyl a C_{1-6} alkoxy skupiny mohou obsahovat přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny, například methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *terc.*butyl, pentyl nebo hexylskupiny, výhodně C_{1-4} alkylové skupiny. Například každý z R_1 a R_4 může být atom vodíku nebo methylová, ethylová, propylová nebo butylová skupina.

R_1 a R_4 jsou každý výhodně atom vodíku nebo methylskupina.

V jedné výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I je R_5 pyridin-3-yl nebo pyridin-4-yl skupina.

Výhodně R_6 představuje atom fluoru, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Ve výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I, představuje každý R_1 a R_4 jsou každý atom vodíku nebo methylskupina, R_2 a R_3 jsou atomy fluoru, R_6 je atom fluoru, methylskupina nebo methoxyskupina, m je celé číslo 1 až 4, n je nula nebo celé číslo 1 až 3 a p je nula, 1 nebo 2.

Ve výhodné skupině sloučenin obecného vzorce I představují R_1 a R_4 každý atom vodíku, R_2 a R_3 jsou atomy fluoru, R_6 je atom fluoru nebo methyl nebo methoxyskupina a m, n a p každý nezávisle na druhém představuje nulu, 1 nebo 2.

Specifické sloučeniny podle vynálezu zahrnují:
 2-fluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol
 2-fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol
 2-fluor-7-pyridin-4-ylmethyl-9H-karbazol
 2-fluor-7-(3-fluorpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol
 2-fluor-7-(3-methylpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol
 2-fluor-7-(3-methoxypyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol
 1,7-difluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol
 2,4-difluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol
 1,4,7-trifluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční soli s kyselinami odvozené od anorganických a organických kyselin jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, ssulfáty, fosfáty, citráty, vínany, maleáty, fumaráty, jantaráty, p-toluensulfonáty a methansulfonáty. Jiné vhodné sole budou zřejmě odborníkům v oboru. Zvláště

jsou preferovány hydrochloridové, ssulfátové a fosfátové soli. Soli, které nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být použity pro přípravu sloučenin obecného vzorce I a tvoří tak další část vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být izolovány ve spojení s molekulami rozpouštědla krystalizací z nebo odpařením vhodného rozpouštědla. Takové solváty sloučenin obecného vzorce I jsou zahrnuty v rozsahu předloženého vynálezu.

Zde uváděné odkazy na sloučeninu podle vynálezu zahrnují jak sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Sloučeniny podle vynálezu jsou potentními a selektivními inhibitory enzymy steroidní 17,20-lyasy, který je klíčovým enzymem zahrnutým v konverzi C_{21} -steroidů (např. pregnenolonu) na androgeny (např. testosteron) a estrogeny (např. estradiol).

17,20-Lyasu inhibující aktivita sloučenin obecného vzorce I byla demonstrována in vitro na svoji schopnost inhibovat konverzi 17α -hydroxypregnenolonu na dehydroepiandrosteron lidskou testikulární 17,20-lyasou a 17α -hydroxyprogesteronu na androstendion krysí testikulární 17,20-lyasou. Tyto testy byly provedeny podle metody založené na metodě popsané Ayubem a Levellem, J.Steroid Biochem, 1987, 28, 521.

V in vivo testech byly sloučeniny podle vynálezu testovány na svoji schopnost potlačovat zvýšené testosteronové hladiny produkované u samců krys, jsou-li stimulovány lidským chorionickým gonadotropinem (hCG).

Inhibitory 17,20-lyasy redukují cirkulující a lokální hladiny androgenů a estrogenů. Sloučeniny podle vynálezu tak mohou být použity při léčbě na androgenu a/nebo estrogenu závislých chorob jako jsou maligní a benigní choroby prsu, endometria, vaječníků, prostaty a slinivky. Tyto choroby zahrnují rakovinu prostaty, prsu a endometria, prostatickou hypertrofii a hyperplasii, fibrocystickou chorobu prsu, endometriosní a polycystické vaječnickové choroby. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I jsou také použitelné pro léčbu Cushingova syndromu, gynekomastie, předčasného porodu, předčasné puberty, ženského hirsutismu, premenstruálního syndromu, mužské dědičné plešatosti a akné. Sloučeniny podle vynálezu jsou prakticky použitelné při léčbě rakoviny prostaty.

Vynález tak dále poskytuje sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty pro použití jako účinná terapeutická činidla, zejména pro léčení stavů, jejichž etiologie je spojena se zvýšenými hladinami androgenu a/nebo estrogenu u živočichů (zejména lidí).

V jednom aspektu předloženého vynálezu je poskytnuta sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát pro použití při léčbě rakoviny prostaty.

V dalším nebo alternativním provedení vynálezu je poskytnuta metoda pro snížení hladin androgenů a/nebo estrogenů u savců, zahrnujících lidi, obsahující podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

V dalším nebo alternativním aspektu je poskytnuto použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu léčiva pro snížení hladin androgenů a/nebo estrogenů.

Pro odborníky v oboru bude zřejmé, že léčení zahrnuje jak profylaxi tak léčení vyskytujících se syndromů.

I když je možné při použití v terapii podat sloučeninu podle vynálezu pacientovi jako surovou chemikálii, je výhodné, aby byla přítomna jako účinná složka farmaceutického přípravku.

Vynález v souladu s tím poskytuje farmaceutický přípravek, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo přísadami a popřípadě jinými terapeutickými a/nebo profylaktickými činidly. Nosiče musí být "přijatelné" v tom smyslu, že jsou kompatibilní s jinými složkami přípravku a neškodí jeho příjemci.

Farmaceutické přípravky zahrnují ty, které jsou vhodné pro orální, rektální, nasální, topické, implantátové nebo parenterální (zahrnující intramuskulární, subkutánní a intravenozní) podání nebo ve formě vhodné pro podání inhalací nebo insuflací. Tyto přípravky mohou, je-li to vhodné, být obvykle přítomny v oddělených dávkových jednotkách a mohou být připraveny jakýmkoliv metodami, které jsou známy v oboru farmacie. Všechny metody zahrnují stupeň uvedení do spojení účinné sloučeniny s kapalnými nosiči nebo jemně dělenými pevnými nosiči nebo oběma a pak, je-li to nezbytné, tvarování produktu do požadovaného přípravku.

Pro orální podání mohou mít farmaceutické přípravky formu, například, tablet nebo kapslí připravených běžnými postupy s farmaceuticky přijatelnými přísadami jako jsou pojivová činidla (např. předželatinovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethyleluloza); plniva (např. laktosa, mikrokystalická celuloza nebo fosforečnan vápenatý); kluzná činidla (např. stearát hořečnatý, talek nebo oxid křemičitý); dezintegrační činidla (např. bramborový škrob nebo sodný škrobglykolát); nebo smáčecí činidla (např. laurylsulfát sodný). Tablety mohou být potaženy metodami známými v oboru.

Kapalné přípravky pro orální podání mohou být ve formě například roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo mohou být přítomny jako suchý produkt pro vytvoření přípravku s vodou nebo jiným vhodným vehikulem před použitím. Takové kapalné přípravky mohou být připraveny běžnými postupy s farmaceuticky přijatelnými aditivami jako jsou suspendační činidla (např. sorbitol sirup, methyleluloza nebo hydrogenované jedlé tuky); emulgační činidla (např. lecitin nebo akacie); nevodná vehikula (např. mandlový olej, olejové estery nebo ethylalkohol) a ochranné látky (např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová).

Pro topické podání do úst mohou farmaceutické přípravky mít formu bukalních nebo sublinguálních tablet, kapek nebo lozengů formulovaných obvyklým způsobem.

Pro topické podání na epidermis mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány jako krémy, gely, masti nebo jako transdermální náplasti. Takové přípravky mohou být, například, formulovány s vodnou nebo olejovou bází s

přídavkem vhodných zahušťovacích, gelovacích, emulgačních, stabilizačních, dispergačních, suspendačních a/nebo barvicích činidel.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také formulovány jako depotní přípravky. Takové dlouhodobě působící přípravky mohou být podány implantací (například subkutánně nebo intramuskulárně) nebo intramuskulární injekcí. Například mohou být sloučeniny formulovány jako emulze v přijatelném oleji) nebo iontovýměnné pryskyřice nebo jako omezeně uvolňující deriváty, například jako omezeně rozpustná sůl.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podání injekcí, obvykle intravenozní, intramuskulární nebo subkutánní injekcí, například injekcí bolusu nebo kontinuální intravenozní infuzí. Přípravky pro injekce mohou být přítomny v jednotkové dávkové formě, např. v ampulích nebo ve vícedávkových kontejnerech, s přídavkem ochranných látek. Přípravky mohou být v takových formách jako jsou suspenze, roztoky nebo emulze v olejových nebo vodných prostředích a mohou obsahovat formulační činidla jako jsou suspendační, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být účinná složka v práškové formě pro vytvoření přípravku se vhodným vehikulem, např. sterilní pyrogenu prostou vodou, před podáním.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také formulovány do rektálních přípravků jako jsou čípky nebo retenční klystýry, např. obsahující běžné čípkové báze jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro intranasální podání mohou být sloučeniny podle vynálezu použity, například, jako kapalný sprej, jako prášek

nebo ve formě kapek.

Pro podání inhalací jsou sloučeniny podle vynálezu obvykle doručovány ve formě aerosolového spreje dodávaného z tlakovaného obalu nebo nebulizéru, s použitím vhodného propelantu, např. dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluormethanu, 1,1,2,2-tetrafluorethanu, oxidu uhličitého nebo jiného vhodného plynu. V případě tlakovaného aerosolu může být dávková jednotka odměřena poskytnutím ventilu pro doručení odměřeného množství. Kapsle nebo patrony z např. želatiny pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru mohou být formulovány jako obsahující práškovou směs sloučeniny podle vynálezu a vhodné práškové báze jako je laktoza nebo škrob.

Jakékoliv farmaceutické přípravky popsané výše mohou být přítomny v běžném způsobu spojeném s formami se řízeným uvolňováním.

Výhodně jsou farmaceutické přípravky podle vynálezu vhodné pro orální, rektální nebo topické podání.

Obvyklá jednotka dávkového přípravku obsahuje účinnou složku v množství od 0,1 do 200 mg.

Je samozřejmé, že množství sloučeniny obecného vzorce I požadované pro použití při léčení, se bude měnit nejen podle jednotlivé vybrané sloučeniny, ale také podle způsobu podání, charakteru a stavu, který je léčen a věku, hmotnosti a stavu pacienta a bude záležet na rozhodnutí příslušného lékaře nebo veterináře. Obecně se však vhodná dávka bude pohybovat v rozmezí od asi 1 do asi 500 mg na den, výhodně v rozmezí od 20 do 200 mg na den, nejvýhodněji v rozmezí od 50 do 120 mg

na den.

Výhodná denní dávka pro použití v profylaxi bude obecně v rozmezí 0,1 až 50 mg.

Požadovaná dávka může obvykle být předložena v jediné dávce nebo jako rozdělené dávky podávané ve vhodném intervalech, například jako dvě, tři, čtyři nebo více poddávек na den. Sloučenina se obvykle podává v jednotkové dávkové formě.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také použity v kombinaci s jinými terapeutickými činidly, například, jinými androgen a/nebo estrogen snižujícími činidly, nebo protirakovinovými činidly. Zejména mohou být sloučeniny podle vynálezu použity společně se známými protirakovinovými činidly.

Vynález proto poskytuje v dalším aspektu, kombinaci, zahrnující sloučeninu obecného vzorce I jak je zde definována, spolu s jiným terapeuticky účinným činidlem, zejména protirakovinovým činidlem.

Kombinace uvedená výše může být obvykle předložena pro použití ve formě farmaceutického přípravku a takové farmaceutické přípravky, obsahující kombinaci jak je definována výše spolu se svým farmaceuticky přijatelným nosičem, tvoří další aspekt vynálezu.

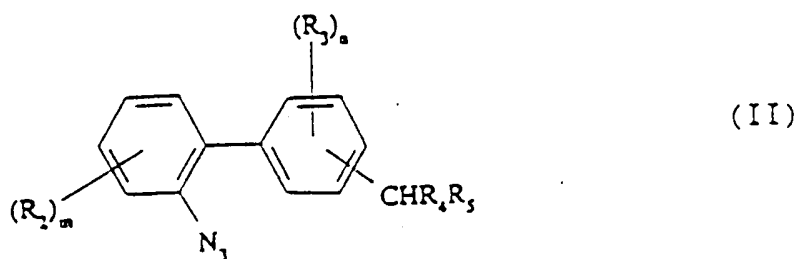
Jestliže se sloučenina obecného vzorce I použije v kombinaci se druhým terapeutickým činidlem, mohou být sloučeniny podávány buď postupně nebo současně jakýmkoliv výše posaným způsobem.

Vhodná terapeutická činidla pro použití v kombinacích definovaných výše zahrnují, například cyproteron acetát, flutamid a anandron.

Jestliže se sloučeniny obecného vzorce I používají v kombinaci se druhým terapeutickým činidlem účinným pro snížení hladin androgenů a/nebo esterogenů u savců včetně lidí, může se dávka každé sloučeniny lišit od dávky, ve které se používá tato sloučenina samotná. Jestliže se sloučeniny obecného vzorce I používají spolu se druhým terapeutickým činidlem může být dávka každé sloučeniny stejná nebo se lišit od dávky používané při podání sloučeniny samotné. Vhodné dávky budou odborníkům v oboru zřejmé.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny jakýmkoliv způsobem známým v oboru pro přípravu sloučenin analogické struktury. V následujícím popisu mají $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$, m, n a p význam uvedený u obecného vzorce I pokud není uvedeno jinak.

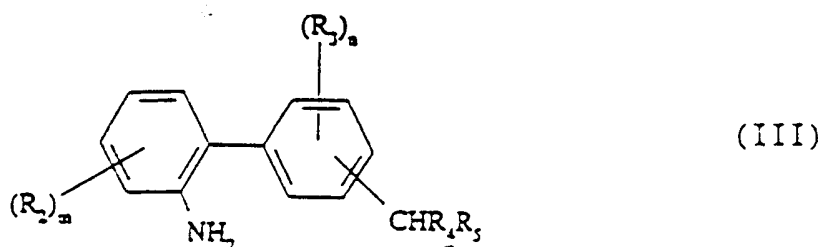
V jednom obecném postupu (A) může být sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 představuje atom vodíku, připravena z meziprojektu obecného vzorce II



cyklizací. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je uhlovodíkové rozpouštědlo, například

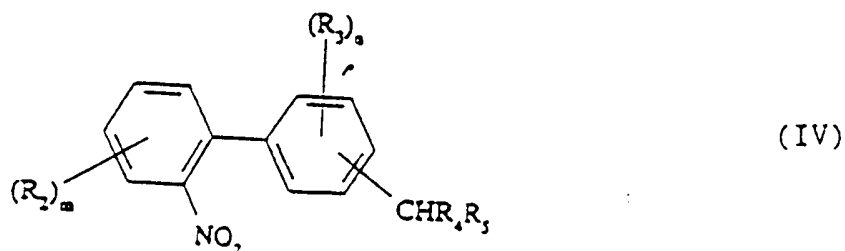
dodekan, nebo halogenované rozpouštědlo, jako je dichlorbenzen, výhodně při zvýšené teplotě, například 100 až 300 °C, výhodně 150 až 220 °C. Obecně je způsob (A) výhodně použitelný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R_3 je triazolová skupina.

Meziprodukty obecného vzorce II mohou být připraveny z odpovídajících aminů obecného vzorce III



zpracováním s dusitanem sodným za přítomnosti minerální kyseliny, např. kyseliny sírové a pak s azidem sodným. Reakce se výhodně provádí ve vodném roztoku.

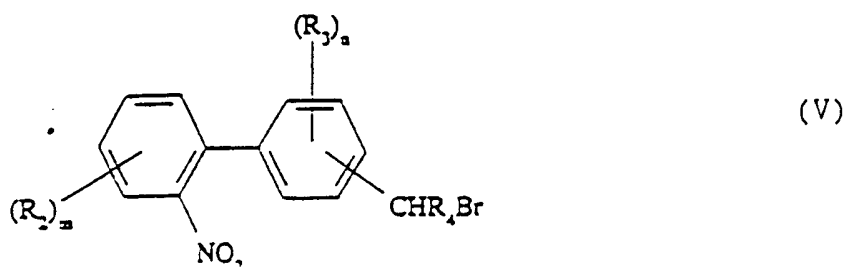
Sloučeniny obecného vzorce III mohou být připraveny z odpovídajících nitrosloučenin obecného vzorce IV



redukci za použití vodíku nebo donoru vodíku, např. mravenčanu amonného, za přítomnosti katalyzátoru jako je katalyzátor na bázi vzácného kovu, např. platiny, palladia.

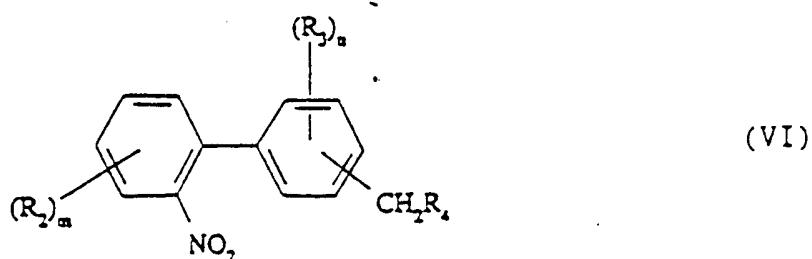
oxidu platičitého nebo rhodia, který může být umístěn na nosiči, např. na aktivním uhlí. Redukce může být provedena v rozpouštědle jako je alkohol např. methanol nebo ethanol (který může být vodný), kyselina octová, vodná kyselina octová, ether např. dioxan, ester např. ethylacetát nebo amid např. dimethylformamid a obvykle při teplotě od -10 do $+50$ $^{\circ}\text{C}$, výhodně 20 až 30 $^{\circ}\text{C}$.

Sloučeniny vzorce IV mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce V



zpracováním se sloučeninou vzorce HR_5 nebo její sodnou solí. Reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle, např. dimethylformamidu.

Meziprodukty obecného vzorce V mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce VI



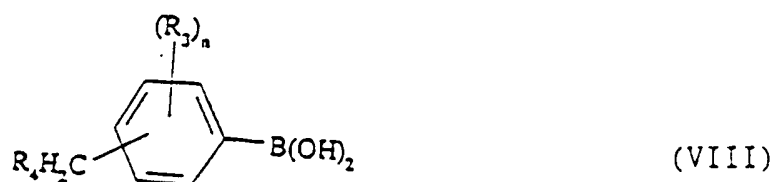
volnou radikálovou bromací, například použitím N-bromsukcinimidu za přítomnosti iniciátoru jako je peroxid a/nebo ultrafialové záření. Reakce se obvykle provádí v

nepolárním rozpouštědle jako je halogenované rozpouštědlo, např. chloroform nebo tetrachlormethan, při teplotě 20 až 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce VI mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce VII

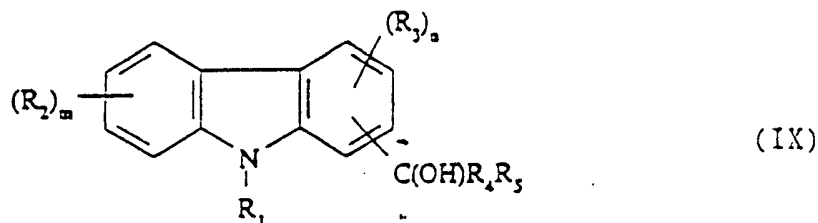


(kde L představuje snadno nahraditelný atom nebo skupinu) reakcí se sloučeninou obecného vzorce VIII



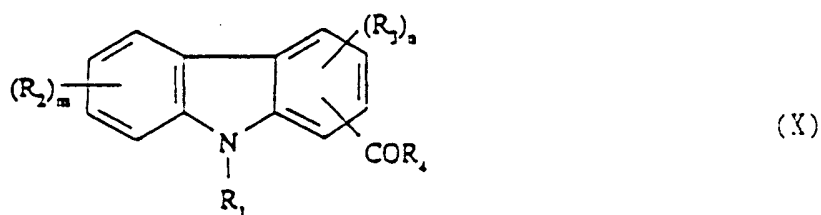
za přítomnosti vhodného palladiového(0) katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) a báze, např. uhličitanu sodného, ve vhodném vodném rozpouštědle jako je alkohol např. ethanol, aromatický uhlovodík, např. benzen nebo ether např. dimethoxyethan, nebo vodné směsi rozpouštědel. Vhodné atomy nebo skupiny představující L zahrnují atomy halogenu, např. atomy bromu nebo jodu, nebo triflatovou skupinu.

V jiném obecném způsobu (B) může být sloučenina obecného vzorce I připravena ze sloučeniny vzorce IX



deoxygenací. Deoxygenační reakce se provádí za použití vhodného redukčního činidla jako je vodík za přítomnosti katalyzátoru jako je katalyzátor na bázi vzácného kovu, např. platina, palladium, oxid platičitý nebo rhodium, které mohou být na nosiči, např. na aktivním uhlí. Reakce může obvykle být prováděna v rozpouštědle jako je alkohol, např. methynol nebo ethanol, které mohou být vodné, za přítomnosti kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové, výhodně při zvýšené teplotě, např. při teplotě refluxu rozpouštědla nebo při zvýšeném tlaku. Obecně je způsob (B) zvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde R_3 je pyridylskupina.

Meziprodukty obecného vzorce IX mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce X

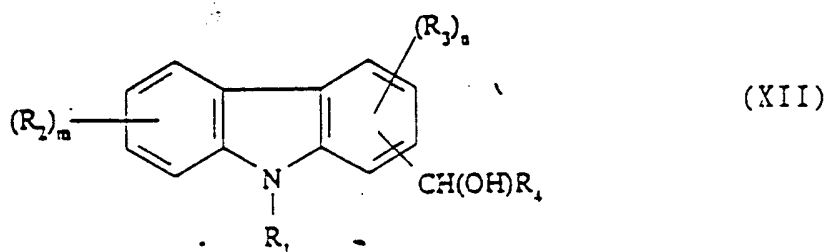


reakcí se sloučeninami obecného vzorce (XI)



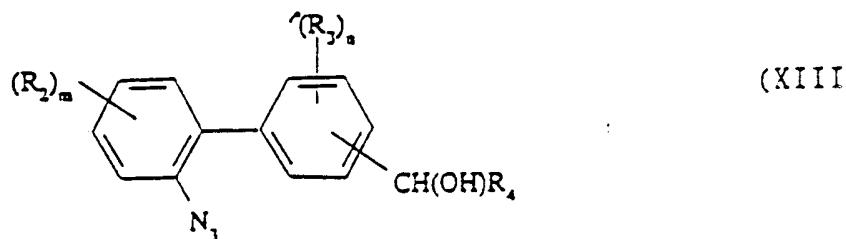
za přítomnosti vhodné báze jako je alkyllithium, např. n-butyllithium. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti vhodného rozpouštědla jako je ether, např. diethylether, dimethoxyethan nebo tetrahydrofuran, nebo směsi rozpouštědel, výhodně při nízké teplotě, např. -90 až -50 °, výhodně asi -70 °C.

Sloučeniny obecného vzorce X mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XII



oxidací. Vhodná oxidační činidla budou pro odborníky v oboru zřejmá a zahrnují pyridiniumchlorochromán, dvojchroman draselný v kyselině sírové a manganan barnatý. Reakce se může obvykle provádět za přítomnosti rozpouštědla např. halogenovaného rozpouštědla jako je dichlormethan.

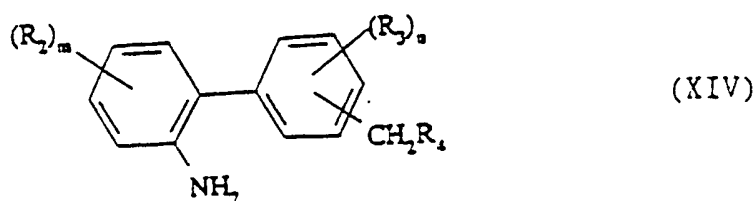
Sloučeniny obecného vzorce XII mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XIII



cyklizací. Reakce se obvykle provádí za přítomnosti vhodného

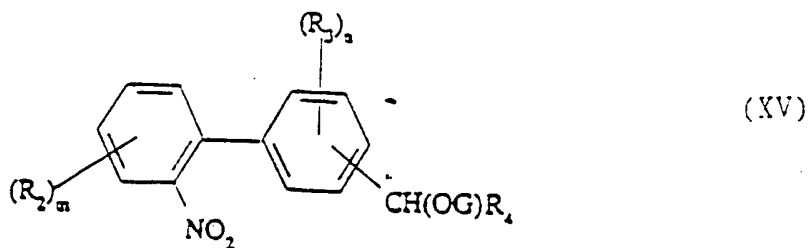
rozpouštědla, např. dodekanu nebo halogenovaného rozpouštědla např. dichlormethanu, výhodně při zvýšené teplotě, např. 100 až 300 °C, výhodně 150 až 220°C.

Sloučeniny obecného vzorce XIII mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XIV



zpracováním s dusitanem sodným za přítomnosti minerální kyseliny, např. kyseliny sírové a pak azidem sodným. Reakce se obvykle provádí ve vodném roztoku.

Sloučeniny obecného vzorce XIV mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce XV



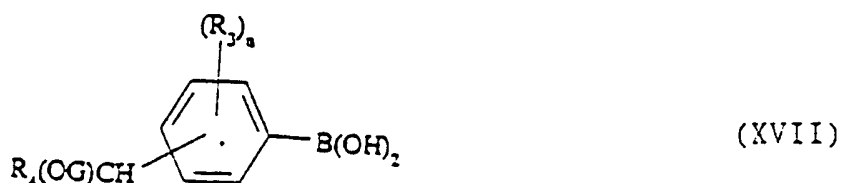
(kde G představuje hydroxyl chránící skupinu) redukcí za použití vodíku nebo donoru vodíku, např. mravenčanu amonného, za přítomnosti katalyzátoru jako je katalyzátor na bázi vzácného kovu, např. platiny, palladia, oxidu platičitého nebo rhodia, který může být na nosiči, např. na aktivním uhlí a následným odstraněním chránící skupiny G. Redukce může obvykle být provedena v rozpouštědle jako je alkohol, např. methanol nebo ethanol, které mohou být vodné, popřípadě

za přítomnosti kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové.
Vhodné hydroxyl chránící skupiny jsou zde dále popsány.

Sloučeniny obecného vzorce XV mohou být připraveny ze
sloučenin obecného vzorce XVI



(kde L představuje snadno odštěpitelný atom nebo skupinu)
reakcí se sloučeninou obecného vzorce XVII



za přítomnosti vhodného palladium(0) katalyzátoru jako je tetrakis(triřenylfosfin)palladium(0) a báze, např. uhličitanu sodného, ve vhodném vodném rozpouštědle jako je alkohol, např. ethanol, aromatický uhlovodík, např. benzen nebo ether, např. dimethoxyethan, nebo vodná směs rozpouštědel, výhodně při zvýšené teplotě. Vhodné atomy nebo skupiny představující L zahrnují atom halogenu, např. atom bromu nebo jodu a triflatovou skupinu.

Alternativní syntetické postupy k meziproduktům obecného vzorce X budou odborníkům v oboru zřejmé.

V jiném obecném způsobu (C) může být sloučenina vzorce I podle vynálezu převedena na jinou sloučeninu podle vynálezu použitím běžných postupů.

Podle prvního provedení obecného postupu (C) může být sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 představuje atom vodíku, alkylována za použití běžných technik. Reakce může být uskutečněna za použití vhodného alkylačního činidla jako je alkylhalogenid, alkyltosylát nebo dialkylsulfát. Reakce může být běžně prováděna v inertním organickém rozpouštědle jako je amid, např. dimethylformamid, nebo ether, např. tetrahydrofuran, výhodně za přítomnosti báze. Vhodná báze zahrnuje, například, hydridy alkalických kovů, např. hydrid sodný, uhličitany alkalických kovů, např. uhličitán sodný, nebo alkoxidy alkalických kovů, např. sodný nebo draselný methoxid, ethoxid nebo terc.butoxid. Alkylační reakce se obvykle provádí při teplotě 25 až 100 °C.

Podle dalšího obecného postupu (D) může být sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu nebo její sůl připravena tak že se u chráněného derivátu vzorce I nebo jeho soli odstraní chránicí skupina nebo skupiny. V prvotním stadiu při přípravě sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli může být bezbytné a/nebo žádoucí chránit jednu nebo více citlivých skupin v molekule, aby se zabránilo nežádoucím vedlejším reakcím. Taková ochrana může být provedena obvyklým způsobem, například jak je popsáno v "Protective Groups in Organic Chemistry" vyd. J.F.W.McOmie (Plenum Press 1973) nebo "Protective Groups in Organic Synthesis" T W Greene (John Wiley and Sons 1981).

Ve sloučeninách obecného vzorce I, kde R_1 představuje vodík, skupina NR_1 může být chráněna například vhodnou amino-chránicí skupinou. Takové skupiny mohou zahrnovat

například aralkylové skupiny jako je benzyl, difenylmethyl nebo trifenylmethylskupina; a acylové skupiny jako je tosyl, N-benzyloxykarbonyl nebo terc.butoxykarbonyl.

Odstranění jakýchkoliv přítomných chránících skupin může být provedeno obvyklými postupy. Aralkylová skupina jako je benzyl, může být odštěpena hydrogenolýzou za přítomnosti katalyzátoru (např. palladia na aktivním uhlí); acylová skupina jako je terc.butoxykarbonyl může být odstraněna odštěpením například chlorovodíkem v dioxanu nebo methoxidem sodným v methanolu.

Je zřejmé, že, jak bylo právě popsáno, v některých obecných postupech (A) až (C) výše, může být nezbytné chránit jakékoliv citlivé skupiny v molekule. Reakční stupeň zahrnující odchránění chráněného derivátu obecného vzorce I nebo její soli může být proveden následně po výše uvedených postupech (A) až (C).

Je-li žádoucí izolovat sloučeninu podle vynálezu jako sůl, například jako adiční sůl s kyselinou, je možno toho dosáhnout zpracováním volné báze sloučeniny obecného vzorce I se vhodnou kyselinou, výhodně s ekvivalentním množstvím. Solváty sloučenin podle vynálezu mohou být připraveny krystalizací z nebo odpařením vhodného rozpouštědla z roztoku sloučenin obecného vzorce I. Oddělení enantiomerů obecného vzorce I může být provedeno běžným způsobem, například rozštěpením racemických směsí např. použitím HPLC technik nebo stereospecifickou syntézou z isomerně čistého výchozího materiálu nebo jakéhokoliv vhodného meziproduktu, například jak je popsáno ve Stereochemistry of Carbon Compounds E.L.Elieleem (McGraw Hill, 1962) a Tables of Resolving Agents S.H.Wilenem.

Podle dalšího aspektu vynálezu tak mohou být následující reakce, je-li to nezbytné a/nebo žádoucí, provedeny v jakékoliv vhodné souvislosti po jakémkoliv ze způsobů (A) až (C):

(i) odstranění jakýchkoliv chránicích skupin,

(ii) převedení sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli nebo jejího solvátu na její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát (například hydrát),

(iii) rozdělení racemické směsi na jednotlivé enantiomery obecného vzorce I.

Obecná metoda uvedená výše pro přípravu sloučenin podle vynálezu, uvedená jako poslední stupeň v preparativní sekvenci, může být také použita pro zavedení žádoucích skupin ve stadiu meziprojektu při přípravě požadované sloučeniny. V takových vícestupňových procesech by sekvence reakcí měla být volena tak, aby reakční podmínky neovlivňovaly skupiny, které jsou přítomny v molekule a jsou žádoucí v konečném produktu.

Jak je uvedeno výše, jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné jako inhibitory 17,20-lyasy. Inhibice 17,20-lyasy může být demonstrována následujícími testy.

Aktivita in vitro

Biologická aktivita in vitro byla stanovena měřením inhibice 17,20-lyasové aktivity v mikrosomálních preparátech z lidských vzorků. Rozsah koncentrací každé sloučeniny byl inkubován s mikrosomálním preparátem a 17- α -hydroxy(21- 14 C)pregnenolonem jako substrátem po 60 min

při 37 °C. Radioaktivní produkt byl vyhodnocen a stanovena enzymová inhibice porovnáním s neinhibovanými kontrolními vzorky.

Aktivita in vivo

Biologická aktivita in vivo byla stanovena na krysím modelu syntézy tetstosteronu. Sloučeniny byly podávány p.o. v dávce 3 mg/kg. O hodinu později byl krysám podán lidský chorionický gonadotropin (hCG) s.c. pro stimulaci syntézy testosteronu a dvě hodiny po podání hCG byla odebrána krev a měřeny koncentrace serového testosteronu. Inhibiční aktivita byla stanovena porovnáním s hodnotami od krys, které dostaly pouze vehikulum.

Výsledky in vitro a in vivo testů pro sloučeniny z následujících příkladů, jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky známého inhibitoru 17,20-lyasy, ketaconazolu, jsou uvedeny pro srovnání.

Tabulka 1

Příklad	in vitro test	in vivo test
	IC ₅₀ koncentrace (nM)	% inhibice serového testosteronu
ketoconazol	85	56*
1	97	50
2	6	84
3	5	74
4	8	40
5	5	78
6	19	71
7	41	14
8	12	36
9	25	5

*Dávka ketoconazolu byla 30 mg/kg.

Studie akutní toxicity uvádí, že jediné dávky 3 mg/kg p.o. sloučeniny z příkladu 2 jsou dobře tolerovány u krys a nebyla pozorována zjevná toxicita.

Vynález je dále ilustrován následujícími neomezujícími příklady. Všechny teploty jsou ve °C. Chromatografie byla provedena na silikagelu. Sušení znamená sušení nad bezvodým síranem hořečnatým. DMSO znamená dimethylsulfoxid. DMF znamená dimethylformamid. THF znamená tetrahydrofuran. DME znamená dimethoxyethan. IPE znamená isopropylether.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

Kyselina 4-(terc.butyldimethylsilyloxymethyl)fenylboritá
(i) 4-(terc.Butyldimethylsilyloxymethyl)-brombenzen

Roztok terc.butyldimethylsilylchloridu (21,1 g) v DMF (25 ml) se zpracuje po kapkách s roztokem 4-brom-benzylalkoholu (25 g) a imidazolu (18,2 g) v DMF (100 ml). Výsledný roztok se nechá stát při teplotě místnosti po 72 h. Reakční směs se přidá k ethylacetátu (2000 ml) a organická vrstva se promyje 2N HCl (2 x 250 ml), vodou (4 x 250 ml), solankou (250 ml), suší se a odpařením se získá žlutý olej. Chromatografií na silikagelu (1 kg), elucí cyklohexanem/ethylacetátem (10:1 obj./obj.) se získá produkt jako světležlutý olej.

(ii) 4-(terc.Butyldimethylsilyloxymethyl)fenylboritá kyselina

Roztok (i) (32,37 g) v suchém tetrahydrofuranu (250 ml) se ochladí na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkem, Během 15 minut se přikape n-butyllithium (70 ml 1,6M roztok v hexanu) za udržování teploty pod $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výsledný žlutý roztok se míchá 2 h při teplotě pod $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom se přikape triisopropylboritan (75 ml) při udržování teploty pod $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. PO ukončení přidávání se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti, potom se přeruší vodou (550 ml) a pak etherem (250 ml).

Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se etrahuje etherem (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (200 ml), suší a odpařením se získá produkt jako světležlutá krystalická pevná látka.

Pro vyloučení pochyb, ve sloučeninách z příkladů 1 až 7 a 9 je R₂ v poloze 7 vzorce I, v příkladu 8 je R₂ v poloze 5 a 7, v příkladu 7 je R₃ v poloze 1 a v příkladu 9 je R₃ v polohách 1 a 4 vzorce I. Názvy jednotlivých sloučenin jsou v souladu s nomenklaturou IUPAC.

Příklad 1

2-Fluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol

1(i) 4-Fluor-4'-methyl-2-nitro-bifenyl

Roztok 2-brom-5-fluornitrobenzenu (15 g) v benzenu (60 ml) se rychle míchá pod dusíkem a zpracuje s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0) (1,13 g), vodný 2M uhličitan sodný (35,7 ml) a roztokem p-tolylborité kyseliny (10,2 g) 95% v ethanolu (25 ml). Směs se zahřívá na 95 °C a rychle se míchá pod dusíkem 16 h. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (400 ml), potom 2 x 100 ml. Spojené extrakty se promyjí vodou (100 ml), solankou (100 ml), suší (MgSO₄) a odpaří na hnědý olej. Chromatografií na silikagelu (500 g), elucí cyklohexanem/ethylacetátem (25:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina.

1(ii) 4'-Brommethyl-4-fluor-2-nitro-bifenyl

Roztok 1i) (2,04 g) v chloridu uhličitém (40 ml) se zpracuje se stopami benzoylperoxidu a N-bromsukcinimidem (1,81 g). Směs se refluxuje nad 150 W žárovkou 1 h, potom se sraženina sukcinimidu odfiltruje a promyje se CCl₄ (2 x 5 ml). Filtrát a promývací roztoky se odpaří a získá se titulní sloučenina jako žlutý olej.

I(iii)

1-(4'-Fluor-2'-nitro-bifenyl-4-ylmethyl)-1H-[1,2,4]triazol

Roztok 1,2,4-triazolu (0,613 g) v DMF (5 ml) se zpracuje s hydridem sodným (0,266 g, 80% disperze v oleji). Po 5 minutách kdy ustal vývoj plynu, se směs zpracuje s roztokem lii) (3,1 g) v DMF (3 ml). Výsledný světlehnědý roztok se míchá při teplotě místnosti po 20 h. Směs se přidá k ethylacetátu (500 ml) a organická fáze se promyje vodou (4 x 50 ml), potom se extrahuje 2N HCl (6 x 80 ml), potom se promyje solankou (100 ml), suší (MgSO₄) a odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (150 g) za eluce CHCl₃ a získá se žlutá krystalická pevná látka. Elucí pomocí CHCl₃/MeOH (19:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina jako žlutá guma.

I(iv) -Fluor-'-[1,2,]triazol-1-ylmethyl-bifenyl-2-ylamin

Roztok liii) (1,20 g) v kyselině octové (5 ml) se zpracuje s 10% Pd/C katalyzátorem (400 mg) a míchá se po H₂ 3 h. Katalyzátor se odfiltruje přes sloupeček silikagelu a promyje kyselinou octovou (2 x 5 ml), pak se filtrát a promývací roztoky odpaří na žlutou gumu. Tato se rozpustí v dichlormethanu (100 ml) a pečlivě se promyje nasyceným vodným NaHCO₃ (100 ml), potom se organická vrstva suší (MgSO₄) a odpařením se získá titulní sloučenina jako hnědavá krystalická pevná látka.

I(v)

1-(2'-Azido-4'-fluor-bifenyl-4-ylmethyl)-1H-[1,2,4]triazol

Roztok liv) ve vodě (9 ml) a konc.kyselině sírové (0,75 ml) se ochladí na ledové lázni. Přikape se roztok dusitan

tetrakisfenylfosfinpalladiem(0) a 2M vodným uhličitanem sodným (40 ml). Výsledná směs se refluxuje pod dusíkem 16 h. reakční směs se zředí ethylacetátem (600 ml) a promyje se vodou (2x 100 ml), solankou (100 ml), suší se (MgSO_4) a odpařením se získá hnědý olej. Chromatografií na silikagelu (750 g), elucí cyklohexanem—> cyklohexanem/ethylacetátem (15:1) se získá titulní sloučenina jako žlutý olej.

2(ii)

2-Amino-4'-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-4-fluordifenyl

Roztok 2(i) (21 g) v methanolu (300 ml) se zpracuje s 10% Pd/C katalyzátorem (3,4 g) a suchým mravenčanem amonným (16,48 g). Směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti 24 h. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se methanolem (2 x 25 ml), pod atmosférou N_2 , potom se filtrát a promývací roztoky odpaří a získá se hnědavý zbytek. Tento se rozpustí ve vodě (200 ml) a extrahuje se dichlormethanem (3 x 200 ml). Spojené extrakty se suší (MgSO_2) a odpařením se získá titulní sloučenina jako hnědý olej.

2(iii) (2'-Azido-4'-fluor-bifenyl-4-yl)-methanol

Roztok 2(ii) (18,408 g) v dioxanu (200 ml) a vody (200 ml) se zpracuje s konc.kyselinou sírovou (11,47 ml) a pak se ochladí na 5 °C. Přikape se roztok dusitanu sodného (4,00 g) ve vodě (15 ml). Výsledný oranžový roztok se míchá při 5 °C po 30 min, pak se opatrně přidá roztok azidu sodného (3,75 g) ve vodě (20 ml), aby se zabránilo nadměrnému vývoji N_2 . Po ukončení přidávání se reakce míchá při 5°C 30 minut, pak se opatrně zpracuje s nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 do neutrality. Směs se extrahuje dichlormethanem (5 x 200 ml) a extrakty se suší (MgSO_4) a odpařením se získá titulní

sodný (261 mg) ve vodě (3 ml). Výsledný žlutý roztok se míchá při teplotě ledové lázně 30 minut. Přikape se roztok azidu sodného (243 mg) ve vodě (6 ml). Byl pozorován rychlý vývoj plynného dusíku. Po 30 minutách byla směs neutralizována nasyceným vodným NaHCO_3 , pak extrahována dichlormethanem (4x 50 ml). Spojené extrakty byly sušeny (MgSO_4) a odpařením se získala titulní sloučenina jako světlehnědá krystalická pevná látka.

1(vi) 2-Fluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol

Roztok 1v) (200 mg) v 1,2-dichlorbenzenu (5 ml) se zahřívá na 170 °C 4 h. Reakční směs se zředí ethylacetátem (200 ml) a extrahuje 2N HCl (3 x 60 ml). Organická vrstva se pak promyje solankou (50 ml), suší se (MgSO_4) a odpařením se získá nečistý produkt plus dichlorbenzen. Nečistý produkt se přidá k cyklohexanu (100 ml) a pevná látka se odfiltruje a sušením se získají krystaly titulní sloučeniny.

NMR δ (DMSO- d_6) 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).

Příklad 2

2-Fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol

2(i)

4-terc.butyldimethylsilyloxymethyl-4'-fluor-2'-nitrodifenyl

Roztok kyseliny
4-(terc.butyldimethylsilyloxymethyl)-fenylborité (meziprodukt 1)(25 g) a 2-brom-5-fluor-nitrobenzenu (15,5 g) v suchém dimethoxyethanu (120 ml) se zpracuje s

sloučenina jako hnědý olej.

2(iv) (7-Fluor-9H-karbazol-2-yl)-methanol

Roztok 2(iii) (13,9 g) v 1,2-dichlorbenzenu (200 ml) serefluxuje pod dusíkem po 3 h. Směs se nechá vychladnout a pak se přidá k cyklohexanu (100 ml). Pevný materiál se odfiltruje a promyje se cyklohexanem (2 x 100 ml), pak se suší ve vakuu a získá se titulní sloučenina jako světle hnědá pevná látka.

2(V) terc.Butylester 2-fluor-7-formyl-karbazol-9-karboxylové kyseliny

Roztok 2(iv) (7,18 g) v dichlormethanu (1500 ml) se zpracuje s manganátem barnatým (54,5 g) a míchá se pod dusíkem 5 h. Pevná látka se odfiltruje a promyje se dichlormethanem (4 x 100 ml). Filtrát a promývací roztoky se odpaří a získá se zelenohnědá pevná látka. Tato se suspenduje v dichlormethanu (100 ml) a zpracuje se se 4-dimethylaminopyridinem (3,78 g) a di-terc.butyldikarbonátem (7,43 g). Výsledný hnědý roztok se uchovává při teplotě místnosti 30 minut, pak se zředí ethylacetátem. Organický roztok se promyje 2N HCl (2 x 400 ml), vodou (200 ml), solankou (2 x 200 ml), potom se suší (MgSO₄) a odpařením se získá nečistý produkt. Tento se čistí chromatografií na silikagelu (500 g) za eluce cyklohexanem/ethylacetátem (15:1 obj/obj.) a získá se titulní sloučenina jako světle krémová pevná látka.

2(vi) terc.Butylester

2-fluor-7-(hydroxypyridin-3-yl-methyl)-karbazol-9-karboxylové kyseliny

Roztok 3-brompyridinu (0,306 ml) v etheru (10 ml) se ochladí na $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkem. Přikape se roztok n-butyllithia (2 ml 1,6M roztok v hexanu). Výsledná hnědává suspenze se ohřeje na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom se ochladí opět na $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pobečká 15 minut. Přidá se roztok 2(v) (0,5 g) v suchém THF (10 ml). Směs se míchá při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 h, potom se přeruší roztokem chloridu amonného (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml) a spojené extrakty se promyjí solankou (200 ml), suší (MgSO_4) a odpařením se získá titulní sloučenina jako žlutá pěna.

2(vii) 2-Fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol

Roztok 2(vi) v (670 mg) methanolu (20 ml) se zpracuje pod dusíkem s palladiovou černí jako katalyzátorem (300 mg) a konc. HCl (0,8 ml). Směs se míchá pod H_2 3 h při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom se přidá dalších 300 mg katalyzátoru a v reakci se pokračuje 3 h. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se methanolem (2 x 10 ml), potom se filtrát a promývací roztoky odpaří a získá se lepivá žlutá pěna. Chromatografií na silikagelu (100 g), elucí CHCl_3/IPE (50:1 $\longrightarrow$ 20:2 obj./obj.) se získá titulní sloučenina.

NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 4,12 s (2H), 6,97 t (1H), 7,08 d (1H), 7,22 d (1 H), 7,32 m (1H), 7,68 (d, (1H), 8,05 m (2H), 8,41 d (1H), 8,58 s (1H), 11,31 s (1H).

Příklad 3

2-Fluor-7-pyridin-4-ylmethyl-9H-karbazol

i) terc. Butylester kyseliny

2-fluor-7-(hydroxy-pyridin-4-ylmethyl)-karbazol-9-karboxylové

Roztok 4-brompyridinu (253 mg) v etheru (10 ml) se ochladí na $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkem. Přidá se roztok n-butyllithia (1 ml 1,6M roztoku v hexanu). Po 10 minutách míchání při $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá roztok 2(v) (0,5 g) v suchém THF (5 ml). Po 1 h míchání reakční směsi při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá další směs 4-brompyridinu (506 mg) a 2 ml n-butyllithia (2 ml 1,6M roztok) v etheru (10 ml) (premix při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Po další 1 h při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá vodný chlorid amonný (10 ml). Směs se extrahuje etherem (4 x 30 ml). Spojené etherové extrakty se pak extrahují 2N HCl (3 x 30 ml). Tyto spojené kyselé extrakty se pak zpracují se 40% vodným hydroxidem sodným na pH 11, potom se extrahují dichlormethanem (4 x 40 ml), pak se spojené extrakty suší (MgSO_4) a odpařením se získá žlutá pevná látka. Preparativní TLC poskytne titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku.

ii) 2-Fluor-7-pyridin-4-ylmethyl-9H-karbazol

Roztok 3i) v methanolu (5 ml) se nechá reagovat pod dusíkem s palladiovou černí jako katalyzátorem (40 mg) a konc. HCl (0,2 ml). Směs se míchá pod H_2 1,5 h při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá další podíl katalyzátoru (80 mg) a pak se reakční směs míchá pod H_2 při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 h. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se methanolem (2 x 5 ml), potom se filtrát a promývací roztoky odpaří na gumovitou látku. Tato se rozpustí ve 4M HCl v dioxanu (5 ml) po 30 minut, pak se odpaří a získá se žlutá guma. Tato se rozpustí ve vodě (10 ml), zpracuje se 40% vodným hydroxidem sodným na pH 11 a pak se směs extrahuje dichlormethanem (4 x 20 ml). Spojené extrakty se suší (MgSO_4) a odpařením se získá žlutá pevná látka. Preparativní TLC poskytne titulní sloučeninu jako žlutou pevnou látku.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 4,126 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), 11,33 δ s

(1H).

Příklad 4

2-Fluor-7-(3-fluorpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol

i) terc. Butylester kyseliny 2-fluor-7-(hydroxy-(3-fluorpyridin-4-ylmethyl)-karbazol-9-karboxylové

Roztok N,N,N',N'-tetramethylethylenediaminu (0,48 ml) v suchém THF (5 ml) se ochladí na -70 °C pod dusíkem. Přidá se roztok n-butyllithia (2 ml 1,6M roztoku v hexanu). Výsledný roztok se míchá při -20 °C 1 h, potom se ochladí na -70 °C. Přidá se roztok 3-fluorpyridinu (0,273 ml) v suchém THF (3 ml). Výsledná suspenze se míchá při -40 °C 1 h, potom se během 2 minut přidá roztok 2(v) v suchém THF (10 ml). Reakční směs se míchá při -70 °C 1 h, potom se reakce přeruší vodným chloridem amonným (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml), potom se spojené extrakty promyjí vodou (4 x 10 ml) a solankou (10 ml), pak se suší (MgSO₄) a odpařením se získá žlutá pevná látka. Chromatografií na silikagelu (100 g), elucí chloroformem/isopropanolem (50:1 → 20:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka.

ii) 2-Fluor-7-(3-fluorpyridin-4-yl-methyl)-9H-karbazol

Roztok 4i) (328 mg) v methanolu (10 ml) se zpracuje s palladiovou černí jako katalyzátorem (320 mg) a konc.HCl (0,4 ml). Směs se míchá pod H₂ 6 h při 50 °C. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se methanolem (3 x 5 ml). Filtrát apromývací kapalina se odpaří a získá se žlutá pevná látka. Tato se rozpustí ve vodě (20 ml) a zpracuje se 40% vodným hydroxidem sodným na pH 11. Směs se extrahuje dichlormethanem

(4 x 30 ml), potom se spojené extrakty suší (MgSO_4) a odpaří na krémovitou pevnou látku. Chromatografií na silikagelu (50 g), elucí chloroformem:isopropanolem (50:1 $\rightarrow$ 20:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka. NMR (DMSO-d_6): 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).

Příklad 5

2-Fluor-7-(3-methylpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol

i) terc. Butylester kyseliny 2-fluor-7-(hydroxy-(3-methylpyridin-4-ylmethyl)-karbazol-9-karboxylové

Roztok 4-brom-3-methylpyridinu (549 mg) v etheru (10 ml) se ochladí na -70°C pod dusíkem. Přidá se roztok n-butyllithia (3,2 ml 1,6M roztoku v hexanu). Po 30 minutách míchání výsledné suspenze při -70°C se přidá roztok 2(v) (500 mg) v suchém THF (10 ml). Po 1 h míchání reakční směsi při -70°C se přidá vodný chlorid amonný (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 30 ml), potom se spojené extrakty promyje solankou (10 ml), suší (MgSO_4) a odpařením se získá žlutá guma. Chromatografie na silikagelu (90 g) za eluce chloroformem:isopropanolem (50:1 $\rightarrow$ 20:1 obj./obj.) poskytne titulní sloučeninu jako světležlutou pěnu.

ii) 2-Fluor-7-(3-methylpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol

Roztok 5i) v methanolu (5 ml) se nechá reagovat pod dusíkem s palladiovou černí jako katalyzátorem (1000 mg) a konc. HCl (0,25 ml). Směs se míchá pod H_2 14 h při 50°C s periodickým přidáváním dalších podílů katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se methanolem (3 x 2 ml) a

kyselinou octovou (2 x 1 ml).

Filtrát a promývací roztoky odpaří na světležlutou gumovitou látku. Tato se rozpustí ve vodě (10 ml)

a zpracuje se 40% vodným hydroxidem sodným na pH 11. Směs extrahuje dichlormethanem (4 x 15 ml), potom se spojené extrakty se suší (MgSO_4) a odpařením se získá světle krémová pěna.

Chromatografie na silikagelu (50 g), za eluce chloroformem:isopropanolem (50:1 $\rightarrow$ 20:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2,25 δ s (3H), 4,14 δ s (2H), 6,97 δ t (1H), 7,01 δ d (1H), 7,135 δ d (1H), 8,0-8,1 δ m (2H), 8,33 δ m (2H), 11,27 δ s (1H).

Příklad 6

2-Fluor-7-(3-methoxypyridin-4-yl-methyl)-9H-karbazol

i) terc. Butylester kyseliny 2-fluor-7-(hydroxy-(3-methoxypyridin-4-yl)-methyl)-karbazol-9-karboxylové

Roztok 4-brom-3-methoxypyridinu (530 mg) v etheru (10 ml) se ochladí na -70°C pod dusíkem. Přidá se roztok n-butyllithia (1,76 ml 1,6M roztoku v hexanu). Po 30 minutách míchání výsledné suspenze při -70°C se přidá roztok 2(v) (442 mg) v suchém THF (10 ml). Po 1 h míchání reakční směsi při -70°C se přidá vodný chlorid amonný (20 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml), potom se spojené extrakty promyje vodou (30 ml),

solankou (30 ml), suší (MgSO_4) a odpařením se získá žlutá pevná látka. Chromatografie na silikagelu (90 g) za eluce chloroformem:isopropanolem (50:1 $\rightarrow$ 20:1 obj./obj.) poskytne titulní sloučeninu jako světležlutou pevnou látku.

ii) 2-Fluor-7-(3-methoxypyridin-4-ylmethyl-9H-karbazol

Roztok 6i) (200 mg) v methanolu (5 ml) se nechá reagovat pod dusíkem s palladiovou černí jako katalyzátorem (100 mg) a konc. HCl (0,25 ml). Směs se míchá pod H₂ 8 h při 50 °C.

Katalyzátor se odfiltruje, promyje se methanolem a kyselinou octovou, potom se filtrát a promývací roztoky odpaří na bílou pevnou látku. Tato se rozpustí ve 4M HCl v dioxanu (15 ml) a dichlormethanu (50 ml) a míchá se při teplotě místnosti 6 h, potom se odpaří za získání gumovité látky. Tato se rozpustí ve vodě (10 ml) a zpracuje se 40% vodným hydroxidem sodným na pH 11. Směs extrahuje dichlormethanem (4 x 20l), potom se spojené extrakty se suší (MgSO₄) a odpařením se získá žlutá pevná látka. Chromatografie na silikagelu (50 g), za eluce chloroformem:isopropanolem (50:1 → 20:1 obj./obj.) se získá titulní sloučenina jako bílá pevná látka.

NMR (DMSO d₆) 3,93 δ s(3H), 4,07δ s (2H), 6,96δ t (1H), 7,04δ d (1H), 7,21 δ d (1H), 7,29δ s(1H), 7,95-8.15δ m (3H), 8,33δ m (1H), 11,28 δ s (1H).

Příklady 7 až 9

Metodami analogickými metodám popsaným v příkladu 1 až 6 se připraví následující sloučeniny:

7. 1,7-Difluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol

NMR δ (DMSO d₆) 5,63 s(2H), 7,10 m (2H), 7,26 dd (1H), 7,98 s (1H), 8,15 dd (1H), 8,69 s(1H), 11,90 s (1H).

8. 2,4-Difluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol

NMR δ (DMSO d₆) 5,59 s(2H), 6,96 m (1H), 7,19 m(2H), 7,44 s (1H), 7,99 m (2H), 8,72 s(1H).

~~9. 1,4,7-Trifluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol~~

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).

Příklad 10

i) Kyselina 4-fluorfenylboritá

Roztok 1-brom-4-fluorbenzenu (318,2 g) v THF (3000 ml) se ochladí na $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkem. Během 5 minut se kanylou přidá *n*-butyllithium (2,5M v hexanu, 800 ml), teplota stoupne na $\approx 44\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po ukončení přidávání se reakce uchovává při $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 minut, potom se přidá triisopropylborát (1240 ml) během 10 minut. Chlazení se odstraní a reakční směs se nechá ohřát na asi $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přeruší se přidávkem vody (2000 ml). Směs se pak rozdělí mezi dalších 2000 ml vody a ethylacetát (2000 ml). Želatinovitý bílý materiál zbylý v nádobě se odloží.

Vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem (2000 ml), potom se spojené ethylacetátové vrstvy promyjí solankou (1500 ml), suší (MgSO_4) a odpařením se získá světlá krémovitá pevná látka (228,12 g). Pevná látka krystaluje ze vroucí vody (1100 ml) a získá se titulní sloučenina (152,18 g).

ii) *m*-Nitro-*p*-brombezaldehyd

Konc.kyselina sírová (3125 ml) a konc. kyselina dusičná (1250 ml) se spolu smísí (konc. kyselina dusičná se přidává v asi 100 ml podílech) a následně se ochladí na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ na lázníled/sůl. Po částech se pak přidá *p*-brombenzaldehyd (500 g) při udržování teploty pod $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Jakmile je přidávání ukončeno uchovává se výsledná směs při teplotě místnosti po asi 3 h (až do rozpuštění veškerého *p*-brombenzaldehydu),

potom se opatrně nalije na led. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se pečlivě vodou až je pH asi 6, potom se suší ve vakuu při 40 °C a získá se titulní sloučenina jako bílý prášek (607,63 g).

iii) 4'-Fluor-2-nitrobifenyl-4-karbaldehyd

Směs 10i)(300 g), 10ii)(448 g), tetratrifenyfosfinpalladia(0)(15 g) a vod. 2M uhličitanu sodného (1,07 l) v DME (3,2 l) se refluxuje pod dusíkem 16 h. Po ochlazení se reakční směs extrahuje ethylacetátem (2 x 2000 ml). Spojené extrakty se promyjí solankou (1000 ml), suší se (MgSO₄) a odpaří. Před úplným odpařením produkt krystaluje. Krystaly se odfiltrují, promyjí IPE, potom se suší a získá se titulní sloučenina (244,3 g).

Promývací podíly a matečné louhy se zahustí. Zbytek krystaluje a trituruje se s etherem, potom se pevné látky odfiltrují a sušením se získá další podíl titulní sloučeniny (120 g).

iv) 2-(4'-Fluor-2-nitrobifenyl-4-yl)-[1,3]-dioxolan

Roztok 10iii)(357,4 g) v isopropylacetátu (4000 ml) se zpracuje s monohyrátem p-toluensulfonové kyseliny (27 g) a ethylenglykolem (750 ml). Směs se refluxuje s Dean-Starkovým nástavcem po 2 hodiny. Po ochlazení se roztok promyje vodou (2000 ml, nas.vod.NaHCO₃(2000 ml), vodou (2 x 2000 ml), solankou (1000 ml), potom se suší (MgSO₄) a odpařením se získá titulní sloučenina jako žlutavý sirup (520,96 g).

Toluen byl rovněž shledán vhodným rozpouštědlem pro tuto reakci.

v) 2-[1,3]-Dioxolan-2-yl-7-fluor-9H-karbazol

Xylen (1250 ml) a triethylfosfit (1250 ml) se mechanicky míchá pod dusíkem a zahřívá se pod refluxem (asi 142 °C). Během 2 h se při udržování refluxu přidá roztok 10iv) (514,76 g) v xylenu (3750 ml). V refluxování se pokračuje dalších 5,5 h a pak se přikape další triethylfosfit (500 ml). V refluxování se pokračuje 1,5 h, potom se reakční směs nechá vychladnout přes noc na teplotu místnosti. Po ochlazení v ledu/vodě po 30 minut se krystaly odfiltrují, promyjí se xylenem a cyklohexanem, potom se suší ve vakuu při 40 °C a získá se titulní sloučenina (171,75 g).

Další podíly se získají z cyklohexanového promývání a zbytku matečných lounů.

Cistý triethylfosfit byl také shledán vhodným rozpouštědlem pro tuto reakci.

vi) 7-Fluor-9H-karbazol-2-karbaldehyd

Suspenze 10v) (209,626 g) v acetonu (5000 ml) se zpracuje se 2N HCl (1250 ml) a výsledný žlutý solankový roztok se uchovává 30 minut. Aceton se odpaří a vodná vrstva a pevná látka se extrahují ethylacetátem (7000 ml). Organický roztok se promyje vodou (1000 ml), suší (MgSO₄) a odpařením se získá titulní sloučenina jako světle meruňková/mangová pevná látka (171,59 g).

vii) terc. Butyl ester 2-fluor-7-formyl-karbazol-9-karboxylové kyseliny

Suspenze 10vi) (168,25 g) v ethylacetátu (300 ml) se

míchá se 4-dimethylaminopyridinem (96,41 g) při teplotě místnosti pod dusíkem. Během 30 minut se přidá dibutylkarbonát (172,2 g) v ethylacetátu (1000 ml) tak, že CO₂ se vyvíjí pouze pomalu a pak se pro dokončení reakce přidá další BOC anhydrid (25 g). Vykřystaluje bílá pevná látka. Po asi 30 minutách míchání se tato látka odfiltruje, promyje se 2N HCl (2 x 500 ml), potom vodou do neutrality, pak se suší ve vakuu a získá se titulní sloučenina (187,44 g).

Další podíly se získají z matečných loughů.

vii) 2-Fluor-7-(hydroxy-pyridin-3-ylmethyl)-9H-karbazol

Roztok 3-brompyridinu (16,6 ml) v THF (500 ml) se ochladí na -70 °C pod dusíkem. Tento roztok se přikape během 10 minut k roztoku n-butyllithia (220 ml 1,6M roztok v hexanech) ochlazenému na -70 °C. Po 10 minutách se během 20 minut přikape roztok 10vii) (27 g) v THF (700 ml), který byl ochlazen na -70 °C. Směs se míchá při -70 °C 40 minut, potom se reakce přeruší roztokem chloridu amonného (300 ml). Směs se extrahuje ethylacetátem (2 x 500 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí solankou (500 ml), suší (MgSO₄) a odpařením se získá směs terc.butylesteru kyseliny 2-fluor-7-(hydroxy-pyridin-3-ylmethyl)-karbazol-9-karboxylové a 2-fluor-7-(hydroxy-pyridin-3-ylmethyl)-9H-karbazol.

Tento olej se rozpustí v methanolu (500 ml) a zpracuje se s methoxidem sodným (37 g 25% roztoku v methanolu). Po 24 hodinách míchání se reakční směs zahustí na 50 ml, přidá se voda (250 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy se extrahují HCl (20% vodný roztok, 3 x 250 ml). Spojené HCl vrstvy se promyjí ethylacetátem (250

ml). Vodná vrstva se pak neutralizuje na pH 10 NaOH peletami, potom se extrahuje methylenchloridem (2 x 500 ml). Spojené methylenchloridové vrstvy se promyjí solankou (500 ml), suší (MgSO_4) a odpaří se na 100 ml. Přidá se toluen (250 ml) a suspenze se zahustí na 150 ml. Shromážděním výsledné sraženina se získá po sušení titulní sloučenina jako špinavě bílý prášek.

ix) 2-Fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol

Roztok 10viii) v 50% methanolu/THF (200 ml) se zpracuje s koncentrovanou HCl (5 ml) a palladiem na uhlí jako katalyzátorem (10% aktivní katalyzátor, 50% vodní vlhkost). Suspenze se umístí do Parrovy hydrogenační nádoby a zpracuje se s plynným vodíkem při 10 psi, 25 °C po 3 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje, katalyzátorový koláč se promyje HCl (10%, 100 ml), vodou (100 ml) a 10% NaOH (100 ml). Filtrát se zahustí na 200 ml, potom se neutralizuje NaOH peletami na pH 9. Roztok se pak extrahuje ethylacetátem (2 x 250 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí solankou (250 ml), suší (Na_2SO_4) a zahuštěním se získá bílá pevná látka. Surový produkt se rozpustí v methanolu (400 ml) a po kapkách se zpracuje s vodou (200 ml). Výsledná sraženina se oddělí a sušením se získá titulní sloučenina jako bílá krystalická pevná látka.

Teplota tání: 196-197 °C

Hmot.spektrum (FAB+): 277

Elementární analýza

vypočteno 78,24 % C, 4,74 % H, 10,13 % N

nalezeno 78,25 % C, 4,80 % H, 10,18 % N

Následující příklady ilustrují farmaceutické přípravky

podle vynálezu, obsahující

2-fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol jako účinnou složku.

Jiné sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány podobným způsobem.

Tablety pro orální podání

a) Přímou lisovaná tableta

složka	složení (%)
účinná složka	20,0
mikrokrytalická celuloza	50,0
postříkem sušená laktosa	24,2
sodný škrobglykolát	5,0
koloidní oxid křemičitý	0,3
stearát hořečnatý	0,5

Všechny materiály s výjimkou celulozy se dobře promísí. Stearát hořečnatý se prosije a přidá ke směsi, která se dobře promíchá. Výsledná směs se slisuje na předem stanovenou velikost a hmotnost tablet.

b) Tablety s mokrou granulací

složka	složení (%)
účinná složka	30,0
mikrokrytalická celuloza	55,2
škrob 1500	6,0
sodný škrobglykolát	5,0
10% polyvinylpyrrolidon	3,0
ve vodě	
stearát hořečnatý	0,5
koloidní oxid křemičitý	0,3

Všechny složky s výjimkou roztoku polyvinylpyrrolidonu a

~~stearátu hořečnatého se smísí ve fluidizovaném vzdušném loži.~~
 Ke promíseným práškům se přidá roztok polyvinylpyrrolidonu za trvalého míchání až do homogenní vlhkosti. Po sušení se granule melou pro snížení velikosti částic a zvýšení homogenity a smísí se se stearátem hořečnatým. Granule se pak slisují na předem stanovenou velikost a hmotnost tablet.

Tablety o jiné síle mohou být připraveny změnou poměru účinné složky např. k laktoze nebo změnou slisované hmotnosti.

Tablety mohou být potaženy filmem ze vhodných filmotvorných materiálů jako je hydroxypropylceluloza za použití standardních technik. Alternativně mohou být tablety potaženy cukrem nebo enterickým potahem.

Sirup pro orální podání

složka	složení (%)
účinná složka, mikronizovaná	5,00
hlinitokřemičitan hořečnatý	0,50
natriumkarboxymethylceluloza	0,80
laurylsulfát sodný	0,01
roztok sorbitolu, USP	26,0
methylnparaben	0,20
propylparaben	0,04
příchuť	0,50
čištěná voda	66,95

Natriumkarboxymethylceluloza a hlinitokřemičitan hořečnatý se hydratují v roztoku laurylsulfátu sodného ve vodě po 24 hodin. Účinná složka se suspenduje ve vehikulu za pomoci mixéru. Chránící látky se rozpustí ve zbývající vodě

~~zahřátím a po ochlazení na teplotu místnosti se přidá roztok sorbitolu. Roztok se přidá k suspenzi, přimísí se příchutí a pH se upraví podle potřeby. Konečná suspenze se mísí v homogenizéru.~~

Měkké želatinové kapsle pro orální podání

složka	složení (%)
účinná složka, mikronizovaná	5,0
polyethylenglykol	47,5
propylenglykol	47,5

Glykoly se mísí za zahřívání až do dosažení homogenity. Účinná složka se přidá a směs se homogenizuje a plní do vhodné želatinové hmoty za získání měkkých želatinových kapslí, obsahujících vhodnou hmotnost náplně.

Čípky pro rektální podání

složka	složení (%)
účinná složka, mikronizovaná	2
Witepsol W32, tvrdý tuk	98

Suspenze účinné složky v části Witepsolu (přibližně 36 °C) se připraví za použití vysokorychlostního mixéru a pak se disperguje ve zbývajícím tvrdém tuku. Suspenze se naplní, za použití vhodného zařízení do 1 nebo 2g čípkových forem a nechá se vychladnout.

Transdermální systém

složka	složení (%)
účinná složka	5
silikonová kapalina	90
koloidní oxid křemičitý	5

Silikonová kapalina a účinná složka se spolu smísí a pro

zvýšení viskozity se přidá koloidní oxid křemičitý. Materiál se pak dávkuje do postupně tepelně uzavřeného polymerního laminátu, obsahujícího následující složky: polyesterovou snímací vrstvu, adhezivum pro konatkt s kůží, složené ze silikonových nebo akrylových polymerů, kontrolní membránu, kterou je polyolefin (např. polyethylen nebo polyvinylacetát) nebo polyurethan a nepropustnou krycí membránu vyrobenou z polyesterového multilaminátu. Laminovaná deska se pak řeže na náplasti.

Přípravky pro parenterální podání

a) Intravenozní roztok	
složka	složení (%)
účinná složka	5,0
chlorid sodný USP	0,9
fosfátový pufr (fosforečnan mono a dvojdraselný)	7,0
voda pro injekce USP	87,1

Účinná složka se rozpustí ve vodě se zbývajícimi složkami a sterilně se filtruje (0,22 μm filtr). Roztok se naplní do skleněných lahviček, uzavře a utěsňuje před autoklávováním.

b) Lyofilizovaný produkt

složka	složení (%)
účinná složka	2,5
mannitol	5,0
fosfátový pufr (fosforečnan mono a dvojdraselný)	7,0
voda pro injekce USP	85,5

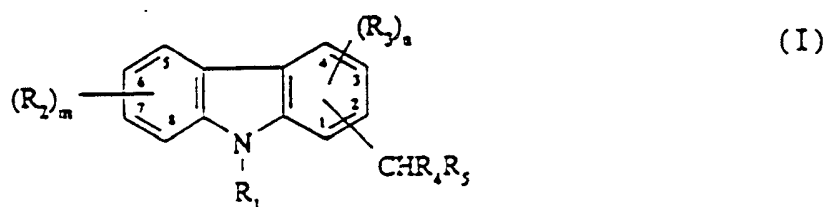
Účinná složka se rozpustí ve vodě se zbývajícimi složkami a sterilně se filtruje (0,22 μ m filtr). Roztok se naplní do skleněných lahviček, uzavře a lyofilizuje před utěsněním. Lyofilizovaný produkt se rekonstituuje salinickým roztokem před podáním.

Dr. Zdenka Korejšová
Dr. ZDENKA KOREJŠOVÁ

č.j.	007153
00310	31196
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.

P A T E N T O V É N A R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I

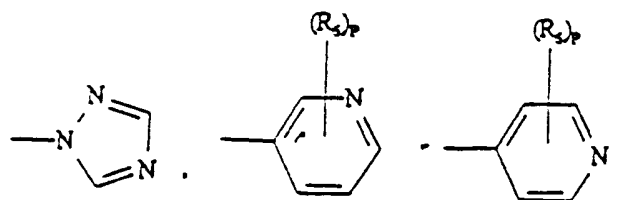


kde R_1 a R_4 jsou nezávisle na sobě každý atom vodíku nebo C_1 -6alkylová skupina.

R_2 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony.

R_3 mohou být stejná nebo rozdílná a představují skupinu odčerpávající elektrony.

R_5 je skupina obecného vzorce



R_6 je atom halogenu, C_1 -6alkylskupina nebo C_1 -6alkoxyskupina, m je nula nebo celé číslo 1 až 4.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, kde R₅ je atom fluoru, methylskupina nebo methoxyskupina.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde R₁ a R₄ každý představují atom vodíku nebo methylskupinu, R₂ a R₃ jsou atomy fluoru, R₆ je atom fluoru, methylskupina nebo methoxyskupina, m je celé číslo 1 až 4, n je nula nebo celé číslo 1 až 3 a p je nula, 1 nebo 2.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde R₁ a R₄ každý představují atom vodíku nebo methylskupinu, R₂ a R₃ jsou atomy fluoru, R₆ je atom fluoru, methylskupina nebo methoxyskupina, m je celé číslo 1 až 4, n je nula nebo celé číslo 1 až 3 a p je nula, 1 nebo 2.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, kde R₁ a R₄ každý představují atom vodíku, R₂ a R₃ jsou atomy fluoru, R₆ je atom fluoru, methylskupina nebo methoxyskupina, m, n a p jsou každý nezávisle nula, 1 nebo 2.

13. 2-Fluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol.
 2-fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol.
 2-fluor-7-pyridin-4-ylmethyl-9H-karbazol.
 2-fluor-7-(3-fluorpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol.
 2-fluor-7-(3-methylpyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol.
 2-fluor-7-(3-methoxypyridin-4-ylmethyl)-9H-karbazol.
 1,7-difluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol .
 2,4-difluor-7-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol.
 1,4,7-trifluor-2-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-9H-karbazol.
 a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

14. 2-Fluor-7-pyridin-3-ylmethyl-9H-karbazol a jeho farmaceuticky přijatelné sole a solváty.

15. Sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 14 pro použití jako účinná terapeutická činidla.

16. Farmaceutický přípravek, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou složku spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo přísadami.

17. Farmaceutický přípravek podle nároku 16, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že je upraven pro orální, rektální nebo topické podání.

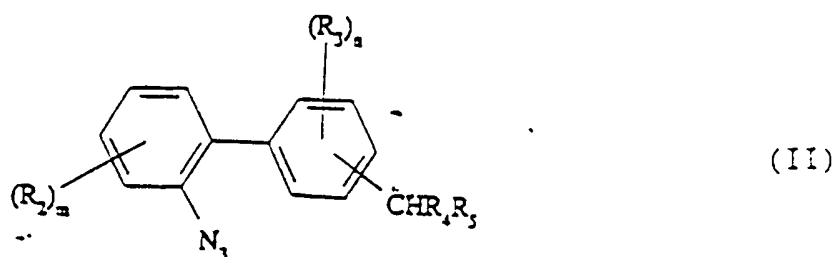
18. Farmaceutický přípravek podle nároku 16 nebo nároku 17, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že je formulován v jednotkové dávkové formě, obsahující 0,1 až 200 mg účinné složky.

19. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pro výrobu léčiva pro léčbu stavu jehož etiologie je spojena se zvýšenými hladinami androgenu a/nebo estrogenu u savce včetně člověka.

20. Způsob léčení ~~savce, včetně člověka,~~
v y z n a ě u j í c í s e t í m ,
že zahrnuje ~~podání účinného množství sloučeniny podle~~
~~kteréhokoliv z nároků 1 až 15 nebo její farmaceuticky~~
~~přijatelné soli nebo solvátu, pro snížení hladin androgenů~~
~~a/nebo estrogenů.~~

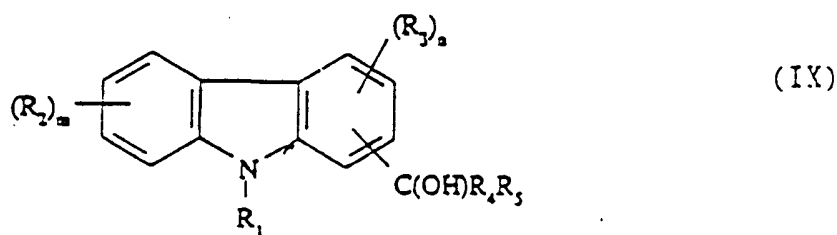
21. Způsob léčení rakoviny prostaty,
v y z n a č u j í c í s e t í m,
že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle
kteréhokoliv z nároků 1 až 15 nebo její farmaceuticky
přijatelné soli nebo solvátu.

20. Způsob přípravy sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1
až 15 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje
(A) pro přípravu sloučeniny vzorce I, kde R_1 představuje atom
vodíku, cyklizaci sloučeniny obecného vzorce II



nebo

(B) deoxygenaci sloučeniny obecného vzorce IX



nebo jejich chráněného derivátu, nebo

(C) převedení sloučeniny vzorce I na jinou sloučeninu vzorce

PV 3057-95

I,

a je-li to nezbytné a/nebo žádoucí podrobení se sloučeniny připravené ve stupni A, B nebo C jedné nebo více dalším reakcím, zahrnujícím

(i) odstranění jakékoliv chránicí skupiny,

(ii) převedení sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli nebo solvátu na její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát

(iii) rozdělení racemické směsi na jednotlivé enantiomery obecného vzorce I.

Zdenka Korejzová
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ