



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 176961

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 221/18, 495/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	900342	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	24.01.90	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	24.01.90	(30) Prioritet	25.01.89, US, 301379
(41) Alm. tilgj.	26.07.90		
(44) Utegningsdato	20.03.95		

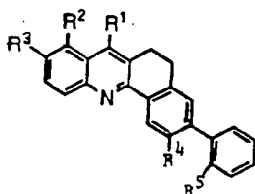
(71) Patentsøker The Du Pont Merck Pharmaceutical Co,
Barley Mill Plaza, Building 25, Wilmington, DE 19898, US
(72) Oppfinner Carl Henry Behrens, Wilmington, DE, US
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 3-fenyl-5, 6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylsyrer og beslektede forbindelser

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Dihydrobenzo[c]akridin-
karboksylsyrederivater med formelen:



(I)

hvor:

R¹ er CO₂H, CO₂Na, CO₂K eller CO₂R⁶,

R² og R³ er H, F, Cl, Br, I, CH₃,
CH₂CH₃, CF₃ eller S(O)_mR⁷,

R⁴ og R⁵ er H, eller til sammen er S,

med det forbehold at når R¹ er CO₂Na, så er R³ ikke F,
R⁶ er (CH₂)_nNR⁸R⁹,
R⁷ er alkyl med 1-5 karbonatomer som eventuelt er substituert med 1 eller 2 av F, Cl og Br,
R⁸ og R⁹ er H eller alkyl med 1-3 karbonatomer,
m er 0-2, og
n er 2-4,
samt farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelsene kan anvendes ved behandling av tumorer hos pattedyr.
Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

Oppfinnelsen vedrører fremstilling av terapeutisk aktive 3-fenyl-5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylysyrer og derivater derav som kan anvendes i tumorinhiberende farmasøytiske preparater for inhibering av vekst av pattedyrtumorer.

5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylysyrer er godt kjent i den kjemiske litteratur. De syntetiseres generelt ved hjelp av Pfitzinger-omsetningen av et passende isatin med et passende 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon.

Buu-Hoi et al. [Bull. Soc. Chim. 11, 127-136 (1944); Chem. Abstr. 40:2816] rapporterer syntesen av 7-cykloheksyl-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon og dens omsetning med isatin.

I US patentskrift nr. 2.579.420 beskrives omdannelsen av 6,8-dihalocinchonsyrer til 6-halo-8-hydroksycinchonsyrer som kan anvendes som fargedannere. I patentskriftet beskrives også Pfitzinger-omsetningen av 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon med substituerte eller usubstituerte 5,7-dihaloisatinsyrer.

Cromwell et al. [J. Org. Chem. 23, 789-793 (1958) og J. Org. Chem. 24, 1077-1080 (1959)] rapporterer syntesen av 5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylsyre som mellomprodukter i syntesen av potensielt karsinogene og/eller antitumorbenz[c]akridiner.

Braunholtz et al. [J. Chem. Soc. 3368-3377 (1958)] rapporterer syntesen av 5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylsyre.

Buu-Hoi et al. [J. Chem. Soc. 2274-2279 (1963) og J. Chem. Soc. 5622-5626 (1964)] rapporterer syntesen av benz[c]-akridiner som potensielle karsinogener.

Sy et al. [Bull. Chim. Soc. Fr. 5, 1308-1315 (1965)] rapporterer syntesen av 5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylysyrer.

Al-Tai et al. [J. Chem. U.A.R. 10, 339-352 (1967)] rapporterer Pfitzinger-omsetningen av 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenoner.

Cagniant et al. [Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 985-991 (1969)] rapporterer syntesen av 5,6-dihydro-4,9-dimetylbenz[c]akridin-7-karboksylsyre.

Rosowsky et al. [J. Heterocycl. Chem. 8, 809-820 (1971)] rapporterer 7-benz[c]akridinmetanoler som tetracyk-

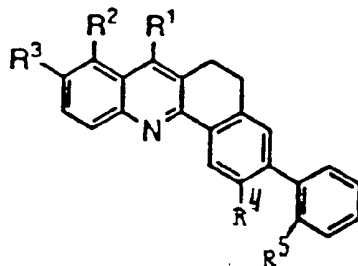
liske analoger av 2-fenyl-4-kinolinmetanol-antimalariamidlene.

Cromwell et al. [J. Heterocycl. Chem. 16, 699-704 (1979)] rapporterer syntesen av 7-substituerte 5,6-dimetylbenz[c]akridiner som potensielle karsinogene, karsinostatisk
 5 eller antiparasittiske midler.

I US patentskrift nr. 4.680.299, meddelt 14. juli, 1987, beskrives tumorinhiberende 2-fenyl-4-kinolinkarboksylsyrer.

Det finnes ingen litteraturhenvisninger som beskriver
 10 3-fenyl-5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksylsyrene eller derivatene derav fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, eller deres anvendelse ved inhibering av vekst av pattedyrtumorer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringes di-
 15 hydrobenz[c]akridin-karboksylsyrederivater med formel:



(I)

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R¹ er CO₂H, CO₂Na, CO₂K eller CO₂R⁶,

R² og R³ uavhengig av hverandre er H, F, Cl, Br, I, CH₃,
 30 CH₂CH₃, CF₃ eller S(O)_mR⁷,

R⁴ og R⁵ uavhengig av hverandre er H, eller er til sammen S, med det forbehold at når R¹ er CO₂Na, så er R³ ikke F,

R⁶ er (CH₂)_nNR⁸R⁹,

R⁷ er alkyl med 1-5 karbonatomer som eventuelt er substituert med 1 eller 2 av F, Cl og Br,
 35

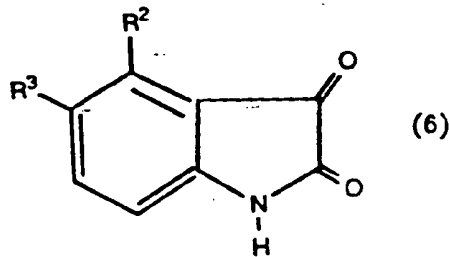
R⁸ og R⁹ er uavhengig av hverandre H eller alkyl med 1-3 karbonatomer,

m er 0-2, og

n er 2-4,

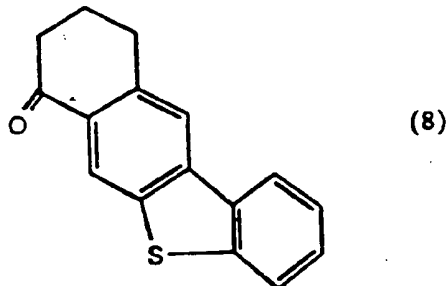
ved en analogifremgangsmåte som er kjennetegnet ved at

(a) et isatin med formel:



10 hvor R^2 og R^3 er som definert ovenfor, omsettes ved hjelp av Pfitzinger-reaksjonen med

- (i) 6-fenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon, eller
 (ii) et keton med formel:



for å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor R^1 er CO_2H ,
 25 og eventuelt

- (b) forbindelsen fra trinn (a) omsettes med
 (i) natrium- eller kaliumhydroksid, eller
 (ii) R^6OH , etter forutgående omsetning med
 tionylklorid eller oksalyklorid,

30 hvoretter en erholdt forbindelse om ønsket omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De fremstilte forbindelser kan anvendes i farmasøytiske preparater som består hovedsakelig av en farmasøytisk akseptabel bærer og en av de tidligere nevnte forbindelser med
 35 formel (I).

De fremstilte forbindelser kan anvendes ved fremgangsmåter for behandling av en tumor i et pattedyr, som omfatter å administrere en forbindelse med formel (I) til et pattedyr.

Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved fremgangsmåter som er beskrevet nedenunder.

Foretrukne utførelsesformer

5 Foretrukne forbindelser er forbindelsene med formel (I) hvor:

- (a) R^1 er CO_2H eller CO_2Na , og/eller
- (b) R^2 er H eller Cl, og/eller
- (c) R^3 er H, F eller Cl.

10 Mer foretrukne forbindelser er foretrukne forbindelser hvor:

- (a) R^2 er H, og/eller
- (b) R^3 er H eller F.

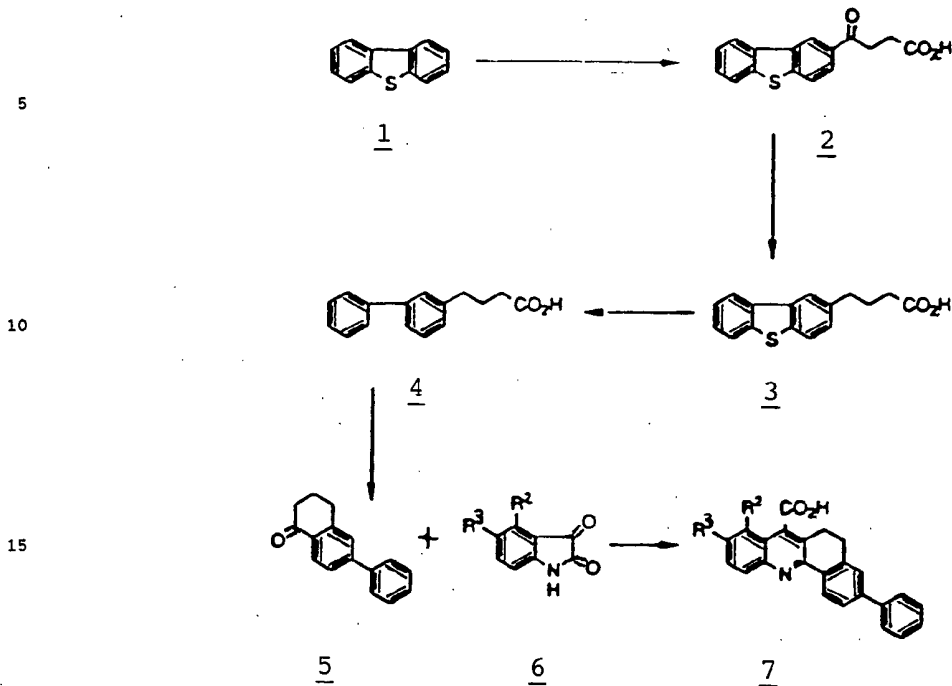
Særlig foretrukne forbindelser er:

- 15 (a) 5,6-dihydro-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksylysyre, eller et natriumsalt,
- (b) 5,6-dihydro-9-fluor-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksylysyre, eller et natriumsalt,
- (c) 6,7-dihydro-3-fluor-[1]-benzotieno[2',3':4,5]-
20 benz[1,2-c]akridin-5-karboksylysyre, eller et natriumsalt og
- (d) 6,7-dihydro-[1]-benzotieno[2',3':4,5]benz-[1,2-c]-akridin-5-karboksylysyre, eller et natriumsalt.

Syntese

25 Forbindelsene med formel (I), hvor R^4 og R^5 er H, kan fremstilles ifølge den reaksjonsvei som er vist i reaksjons-skjema 1. 3-(2-dibenzotienoyl)propansyre (2) og 4-(2-benzotienoyl)butansyre (3) er blitt rapportert av Gilman et al. [J. Org. Chem. 3, 108 (1938)]. Ketosyren (2) kan fremstilles ved
30 hjelp av Friedel-Crafts-acylering av dibenzotiofen (1) med ravsyreanhydrid i nærvær av en egnet Lewis-syre, slik som AlCl_3 , i et passende oppløsningsmiddel, slik som metylenklorid, ved en temperatur fra 0 °C til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Friedel-Crafts-acyleringen er godt kjent fra den
35 kjemiske litteratur [House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, 2. utg., W.A. Benjamin, 1972, s. 786].

Reaksjonsskjema 1



Syren (3) kan fremstilles ved hjelp av Clemmensen-reduksjonen av (2) med sinkmetall og saltsyre i et passende oppløsningsmiddel, slik som toluen/eddiksyre ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Clemmensen-reduksjonen er godt kjent fra den kjemiske litteratur [House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, 2. utg., W.A. Benjamin, 1972, s. 163].

4-(3-bifenylyl)butansyre (4) og 6-fenyl-3,4-dihydro-1-(2H)-naftalenon (5) er blitt rapportert av Lyle et al. [J. Org. Chem. 44, 4933-4938 (1979)]. Syren (4) kan fremstilles ved avsvovlingen av (3) med Raney-nikkel i et passende oppløsningsmiddel, slik som vandig natriumhydroksid, ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Raney-nikkel er godt kjent fra den kjemiske litteratur som et reduksjonsmiddel for karbon-svovel-bindinger.

3,4-dihydro-1(2H)-naftalenonet (5) kan fremstilles ved ringslutning av syren (4) i metansulfonsyre ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsnings-

midlet. Alternative syrekatalysatorer, slik som polyfosforsyre, kan anvendes ved ringslutningen av (4) til (5). Ringslutningen av 4-(fenyl)butansyrer er godt kjent fra den kjemiske litteratur [House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, 2. utg., W.A. Benjamin, 1972, s. 809].

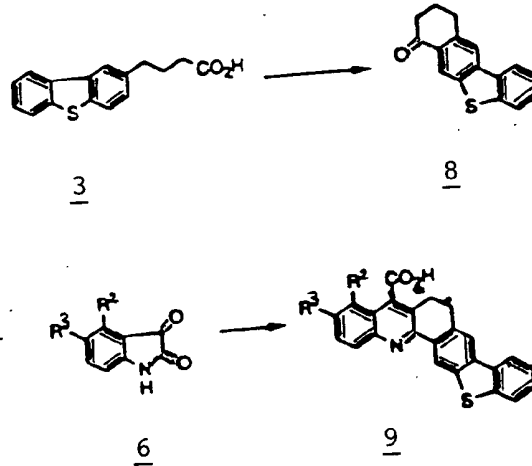
Alternativt kan syren (4) omdannes til det tilsvarende syreklorid ved omsetning med et slikt reagens som tionylklorid, og syrekloridet kan ringsluttet med en Lewis-syre, slik som AlCl_3 , i et oppløsningsmiddel, slik som karbon-
disulfid, under Friedel-Crafts-betingelser.

3-fenyl-5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksytsyrene (7) med formel (I) kan fremstilles ved hjelp av Pfitzinger-omsetningen av isatinene (6) med (5) i et passende oppløsningsmiddel, slik som vandig natrium- eller kaliumhydroksid, i etanol ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Isatinene (6) er kommersielt tilgjengelige eller fremstilles ved fremgangsmåtene til Papp og litteraturhenvisninger som der er gitt [Adv. Heterocyclic Chem. 18, 1 (1975)]. Pfitzinger-omsetningen er godt kjent fra den kjemiske litteratur.

Forbindelsene med formel (I), hvor R^4 og R^5 til sammen er S, kan fremstilles ifølge den veien som er vist i reaksjonsskjema 2. Ketonet (8) kan fremstilles ved ringslutning av syren (3) i metansulfonsyre ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Andre syrekatalysatorer, slik som polyfosforsyre, kan anvendes ved ringslutningen av (3) til (8). Alternativt kan syren (3) omdannes til det tilsvarende syreklorid ved omsetning med et slikt reagens som tionylklorid, og syrekloridet kan ringsluttet med en Lewis-syre, slik som AlCl_3 , i et oppløsningsmiddel, slik som karbondisulfid, under Friedel-Crafts-betingelser.

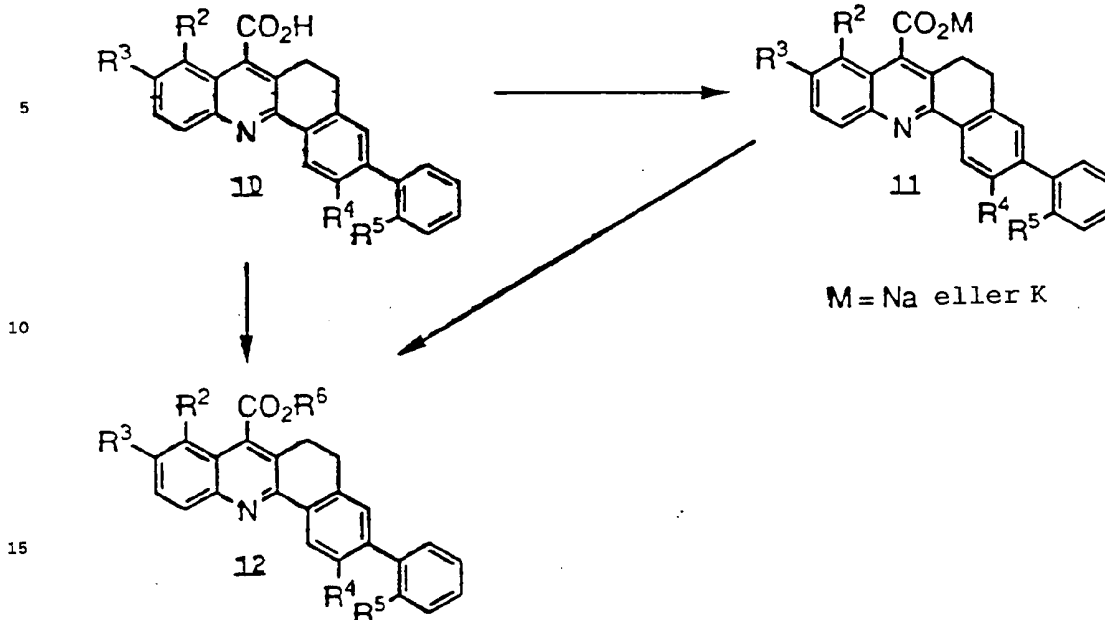
3-fenyl-5,6-dihydrobenz[c]akridin-7-karboksytsyrene (9) med formel (I) kan fremstilles ved hjelp av Pfitzinger-omsetningen av isatinene (6) med (8), som beskrevet ovenfor, for fremstillingen av forbindelsene med formel (7) i reaksjonsskjema 1.

Reaksjonsskjema 2



Forbindelsene med formel I, hvor R^1 er CO_2Na eller CO_2K , kan fremstilles som vist i reaksjonsskjema 3. Karboksylsyren (10) behandles med natriumhydroksid eller kaliumhydroksid i et egnet protisk oppløsningsmiddel, slik som etanol, ved 20 en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet, hvorved man får karboksylsyresaltet (11).

Forbindelsene med formel I, hvor R^1 er CO_2R^6 , kan fremstilles som vist i reaksjonsskjema 3. Karboksylsyren (10) omdannes først til det tilsvarende syreklorid ved omsetning 25 med tonylklorid eller oksalyklorid, enten i ren form eller i et egnet oppløsningsmiddel, slik som metylenklorid eller benzen, ved en temperatur fra værelsestemperatur til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Esteren (12) fremstilles ved omsetning av mellomproduktsyrekloridet med alkoholen R^6OH i et 30 oppløsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, ved en temperatur fra 0°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet. Omsetningen av syrekloridet med R^6OH skjer eventuelt i nærvær av en slik base som pyridin, trimetylamin eller 4-dimetylaminopyridin. Alternativt kan karboksylsyresaltet (11) omdannes til esterens (12) 35 som beskrevet ovenfor for omdannelsen av syren (10) til esterens (12).

Reaksjonsskjema 3

Fremstillingen av farmasøytisk akseptable salter av
 20 forbindelsene med formel (I) kan skje i overensstemmelse med
 velkjente teknikker for dannelse av salter.

Fremstillingen av forbindelsene med formel (I) kan
 forstås bedre ved hjelp av de følgende eksempler. I disse
 eksemplene er alle temperaturer i grader Celsius med mindre
 25 annet er angitt. Alle smeltepunkter er ukorrigerte. Alle
 reaksjoner ble utført i tørt glassutstyr under en nitrogen-
 atmosfære, bortsett fra når annet er angitt. Alle kommersielle
 kjemikalier ble brukt slik de ble mottatt. Kromatografering
 ble utført med "Merck silica gel 60" (0,037-0,063 mm).

30 Kromatografielueringsmidlene er angitt som volumforhold.

Topposisjoner for $^1\text{H-NMR}$ -spektra er rapportert som deler pr.
 million (δ) under den interne tetrametylsilan-standard i
 organiske oppløsningsmidler, og fra den interne natrium-3-
 (trimetylsilyl)-1-propansulfonat-standard i deuteriumoksid.

35 Forkortelser for $^1\text{H-NMR}$ -spektra er som følger: s = singlett, d
 = dublett, og m = multipllett.

Eksempel 1Fremstilling av 5,6-dihydro-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksy-
syreDel A

5 En 500 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en
tilbakekølskjøler, mekanisk omrører og et termometer ble på-
fylt en oppløsning av 25,0 g (135,7 mmol) dibenzotiofen i
55 ml nitrobenzen og 110 ml 1,1,2,2-tetrakloreten. Reaksjons-
blanding ble holdt ved ± 5 °C til $+5$ °C ved periodisk avkjøl-
10 ing med et tørris-/acetonbad mens 53,6 g (402 mmol) vannfritt
aluminiumklorid ble porsjonsvis tilsatt som et fast stoff.
Etter fullført tilsetning ble den mørkebrune reaksjonsblanding
holdt ved 5 °C i 2 timer, og så fikk den gradvis varmes opp
til værelsestemperatur over natten. Reaksjonsblanding ble
15 avkjølt ved forsiktig å helle den over i et overskudd av
konsentrert HCl og is. Vannfasen ble ekstrahert med metylen-
klorid. De kombinerte organiske ekstrakter ble oppkonsentrert,
oppløst i vandig natriumhydroksid og ekstrahert med eter for å
fjerne mesteparten av det nøytrale organiske materiale. Vann-
20 fasen ble surgjort til pH 1 med konsentrert HCl, og utfel-
lingen ble samlet opp ved filtrering. Utfellingen ble utkrys-
tallisert fra 50:1 etylacetat/metanol og så rekrystallisert
fra etylacetat, hvorved man fikk 3,84 g (13,51 mmol) 3-(2-di-
benzotienoyl)propansyre (9,9 % utbytte) som et hvitt, fast
25 stoff. Modervæsken ble oppkonsentrert og resten rekrystalli-
sert fra etylacetat, hvorved man fikk 4,46 g (15,69 mmol) av
en andre mengde (11 % utbytte) som et hvitt, fast stoff: sm.p.
157-158 °C; MS m/e 285 ($M^+ + H$); 1H -NMR (aceton- d_6) δ 8,99 (s,
1 H), 8,43-8,67 (m, 1 H), 7,87-8,33 (m, 3 H), 7,43-7,67 (m,
30 2 H), 3,50 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,79 (t, 6 Hz, 2 H); HRMS m/e
beregnet for $C_{16}H_{12}O_3S$ (M^+) 284,0508, funnet 284,0505; analyse:
beregnet for $C_{16}H_{12}O_3S$: C 67,59, H 4,25, S 11,28; funnet:
C 67,28, H 4,17, S 10,99.

35 Del B

En 1-liters rundbunnet kolbe utstyrt med en tilbake-
løpskjøler ble påfylt 50,0 g (765 mmol) granulert sink og så
behandlet fortløpende med 5,0 g (18,4 mmol) kvikksølv(II)-
klorid, 100 ml vann og 2,5 ml konsentrert saltsyre. Reaksjons-

blandingen ble omrørt i 5 minutter og væsken dekantert, hvorved man fikk amalgamert sink. Til den nyfremstilte amalgamerte sink ble det fortløpende tilsatt 38 ml vann, 88 ml konsentrert saltsyre, 75 ml toluen, 3 ml eddiksyre og 25,0 g (80,0 mmol) av produktet fra del A. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til koking under tilbakeløpskjøling i 6 dager. Konsentrerte saltsyreporsjoner (25 ml) ble tilsatt med jevne mellomrom i løpet av 6-dagersperioden. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og hvite krystaller utfelt fra toluenet. Utfellingen ble samlet opp ved sugefiltrering, hvorved man fikk 11,57 g (42,80 mmol) 4-(2-dibenzotienyl)butansyre (53 % utbytte) som et hvitt, fast stoff: sm.p. 127-258 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,00-8,17 (m, 1 H), 7,80-8,00 (m, 1 H), 7,67-7,79 (m, 2 H), 7,33-7,50 (m, 2 H), 7,17-7,32 (m, 1 H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,42 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,93-2,17 (m, 2 H); HRMS m/e beregnet for C₁₆H₁₄O₂S (M⁺) 270,0715, funnet 270,0716.

Del C

En oppløsning av 1,0 g (3,70 mmol) av produktet fra del B i 25 ml 10 % vandig natriumhydroksid ble behandlet med 2 dråper 2-oktanol som antiskummingsmiddel og 11 g Raney-nikkel som en oppslemming i pH 10-buffer, og reaksjonsblandingen ble varmet opp ved 75 °C over natten. Den varme reaksjonsblanding ble filtrert gjennom celitt, og celitten ble skyllet med varm 5 % vandig natriumhydroksid. De kombinerte vannporsjoner ble surgjort med konsentrert saltsyre og ekstrahert med eter. De kombinerte eterekstrakter ble vasket med mettet natriumklorid, tørket og konsentrert, hvorved man fikk 0,7 g (2,9 mmol) 4-(3-bifenyl)butansyre som et hvitt, fast stoff. Dette materiale ble øyeblikkelig oppløst i 15 ml metansulfonsyre og omrørt ved 40 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, fortynnet med metylenklorid, vasket med vann, tørket og konsentrert. Resten ble rensert ved hurtigkromatografi med 10:1 heksan/etylacetat, hvorved man fikk 0,18 g (0,81 mmol) 6-fenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon (22 % utbytte) som et krystallinsk, gyllenbrunt, fast stoff: sm.p. 99-100 °C; MS: m/e 223 (M⁺ + H); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,27-7,67 (m, 7 H), 3,03 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,17 (m, 2 H); HRMS

m/e beregnet for $C_{16}H_{14}O$ (M^+) 222,1045, funnet 222,1044.

Del D

En 250 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en
5 tilbakeløpskjøler ble påfylt en suspensjon av 1,1 g
(7,63 mmol) isatin og 1,7 g (7,63 mmol) av produktet fra del C
i 48 ml 6 N KOH og 48 ml absolutt etanol. Den purpurøde
blanding ble varmet opp til koking med tilbakeløpskjøling over
natten, avkjølt til 0 °C med et is-/vannbad og helt porsjons-
10 vis over i et overskudd av konsentrert HCl og is under om-
røring. Utfellingen ble filtrert, vasket med 100 ml varm
metanol og tørket under høyvakuum, hvorved man fikk 1,08 g
(3,07 mmol) av tittelforbindelsen (40 % utbytte) som et gul-
grønt pulver: sm.p. 287-290 °C; MS: m/e 352 ($M^+ + H$), 308 ($M^+ +$
15 $H-CO_2$); 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,54 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,14 (d, J
 $= 8$ Hz, 1 H), 7,56-7,86 (m, 7 H), 7,41-7,52 (m, 3 H), 3,11 (s,
4 H); IR (KBr-pellet) 3400-1900 (CO_2H), 1720 (C = O), 1630,
1605, 1580, 1505 (arom. C = C) cm^{-1} ; HRMS m/e beregnet for
 $C_{24}H_{17}NO_2$ (M^+) 351,1260, funnet 351,1253.

20

Eksempel 3

Fremstilling av 5,6-dihydro-9-fluor-3-fenylbenz[c]akridin-7- karboksylsyre

En 500 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en
25 tilbakeløpskjøler ble påfylt en suspensjon av 3,27 g
(19,79 mmol) 5-fluorisatin og 4,40 g (19,79 mmol) av produktet
fra eksempel 1, del C, i 70 ml 6 N KOH og 70 ml absolutt
etanol. Den purpurøde reaksjonsblanding ble varmet opp til
koking med tilbakeløpskjøling over natten, avkjølt til værel-
30 sestemperatur og filtrert. Filtratet ble avkjølt til 0 °C med
et is-/vannbad og helt porsjonsvis over i et overskudd av
konsentrert HCl og is under omrøring. Den gulbrune utfelling
ble frafiltrert, oppslemmet i varm metanol og frafiltrert.
Utfellingen ble så tatt opp i 200 ml metylenklorid, ultralyd-
35 behandlet i 2,5 timer og frafiltrert, hvorved man fikk 5,70 g
(15,43 mmol) av tittelforbindelsen (78 % utbytte) som et gult
pulver: sm.p. 309-310 °C; MS: m/e 370 ($M^+ + H$), 326 ($M^+ +$
 $H-CO_2$); 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,19 (m,
1 H), 7,71-7,79 (m, 5 H), 7,41-7,56 (m, 4 H), 3,68 (s, 4 H);

HRMS m/e beregnet for $C_{24}H_{16}NO_2F$ (M^+) 369,1166, funnet 369,1180.

Eksempel 12

Fremstilling av 5,6-dihydro-9-fluor-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksylysyre, natriumsalt

En 100 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en tilbakeløpskjøler og en tilsetningstrakt ble påfylt en gul suspensjon av 2,15 g (5,82 mmol) av produktet fra eksempel 3 i 46 ml absolutt etanol. Suspensjonen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 20 minutter, og så ble 5,82 ml (5,82 mmol) 1 N natriumhydroksid dråpevis tilsatt i løpet av 5 minutter. Den orange oppløsning ble omrørt ved koking under tilbakeløpskjøling i ytterligere 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble så filtrert mens den fortsatt var varm og filtratet oppkonsentrert og tørket under høyvakuum, hvorved man fikk 1,35 g (3,45 mmol) av tittelforbindelsen (59 % utbytte) som et lysebrunt pulver: sm.p. >340 °C. 1H -NMR (D_2O) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,55-7,70 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,00-7,30 (m, 8 H), 2,82 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H).

Eksempel 24

Fremstilling av 6,7-dihydro-[1]-benzotieno[2',3':4,5]benz-[1,2-c]-akridin-5-karboksylysyre

En 200 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en tilbakeløpskjøler ble påfylt en suspensjon av 580 mg (3,94 mmol) isatin og 1,0 g (3,94 mmol) av produktet fra eksempel 27, del A, i 52 ml 6 N KOH og 52 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til koking under tilbakeløpskjøling i 2,5 dager. I løpet av dette tidsrom ble ytterligere 560 mg (3,80 mmol) isatin tilsatt for å drive reaksjonen til fullførelse. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og helt over i et overskudd av is og konsentrert saltsyre. Den brune utfelling ble filtrert. Produktet ble oppløst i 5 % natriumhydroksid, ekstrahert med eter for å fjerne urenheter og utfelt med saltsyre, hvorved man fikk 82 mg (0,21 mmol) av tittelforbindelsen (5,4 % utbytte) som et grønt pulver: sm.p. 190-193 °C; MS m/e 382 ($M^+ + H$), 338 ($M^+ + H-CO_2$); 1H -NMR (DMSO) 9,04 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,08-8,18 (m, 4 H), 7,54-7,88 (m, 4 H), 3,19 (s, 4 H); HRMS m/e beregnet

for $C_{24}H_{15}NO_2S$ (M^+) 381,0824, funnet 381,0824.

Eksempel 27

Fremstilling av 6,7-dihydro-3-fluor-[1]-benzotieno-

[2',3':4,5]benz[1,2-c]akridin-5-karboksytsyre

Del A

En 500 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en tilbakeløpskjøler og et termometer ble påfylt 10,0 g (41,6 mmol) av produktet fra eksempel 1, del B, og 200 ml metansulfonsyre. Den mørkebrune suspensjon ble varmet opp til 40 °C over natten under omrøring. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C med et is-/vannbad, helt over i 150 g is, omrørt i 15 minutter og filtrert, hvorved man fikk en grønn pasta. Denne pasta ble rensset ved hurtigkromatografi med metylenklorid, hvorved man fikk 6,4 g (41,6 mmol) 9,10-dihydrobenzo[b]nafto[2,3-d]tiofen-7(8H)-on (61 % utbytte) som et gult, krystallinsk, fast stoff: sm.p. 160-165 °C; MS m/e 253 ($M^+ + H$); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1 H), 8,14 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 6$ Hz, 1 H), 7,98 (3, 1 H), 7,80-7,90 (m, 1 H), 7,45-7,60 (m, 2 H), 3,15 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 2,73 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 2,20 (t, $J = 6$ Hz, 2 H); analyse beregnet for $C_{16}H_{14}OS$: C 75,56, H 5,55, S 12,61; funnet: C 76,00, H 5,73, S 12,84.

Del B

En 500 ml trehalset, rundbunnet kolbe utstyrt med en tilbakeløpskjøler ble påfylt en suspensjon av 3,9 g (23,62 mmol) 5-fluorisatin og 6,0 g (23,62 mmol) av produktet fra del A, i 70 ml 6 N KOH og 70 ml absolutt etanol. Den purpurøde reaksjonsblanding ble oppvarmet til koking under tilbakeløpskjøling i 2 dager og filtrert. Filtratet ble oppkonsentrert og ekstrahert med eter. Vannsjiktet ble helt over i et overskudd av is og konsentrert HCl, omrørt i 20 minutter og filtrert, hvorved man fikk et orangegult, fast stoff. Det faste stoff ble oppslemmet i varm metanol, frafiltrert, oppslemmet i 600 ml kokende vann, frafiltrert, vasket med kald metanol og tørket under høyvakuum. Dette faste stoff ble også oppslemmet i 200 ml metylenklorid, ultralydbehandlet i 2,5 timer, frafiltrert og tørket, hvorved man fikk 2,0 g (5,01 mmol) av tittelforbindelsen (21 % utbytte) som et

lysegrønt, fast stoff: sm.p. 280-283 °C; MS: m/e 400 (M⁺ + H);
¹H-NMR (DMF-d⁷) δ 9,06 (s, 1 H), 8,44-8,48 (m, 1 H), 8,39 (s,
1 H), 8,24-8,28 (m, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 7,54-7,74 (m,
4 H), 3,26 (s, 4 H); HRMS m/e beregnet for C₂₄H₁₄NO₂FS (M⁺)
5 399,0730, funnet 399,0701.

Forbindelsene ifølge eksemplene 1, 3, 12, 24 og 27,
og andre forbindelser som er blitt fremstilt ved å anvende
fremgangsmåtene ifølge eksemplene 1, 3, 12, 24 og 27, og andre
10 forbindelser som kan fremstilles ved hjelp av slike fremgangs-
måter, er angitt i tabellene 1 og 2.

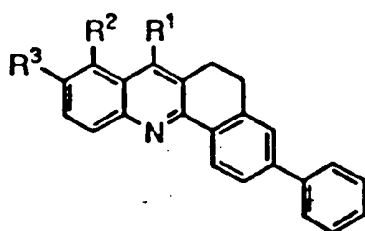
15

20

25

30

35

Tabell 1

5

10

15

20

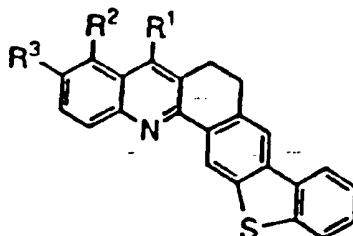
25

30

35

<u>Eks.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>sm.p (°C)</u>
1	CO ₂ H	H	H	287-290°
2	CO ₂ H	Cl	H	
3	CO ₂ H	H	F	309-310°
4	CO ₂ H	H	Cl	
5	CO ₂ H	H	Br	
6	CO ₂ H	H	I	
7	CO ₂ H	H	Me	
8	CO ₂ H	H	Et	
9	CO ₂ H	H	CF ₃	
10	CO ₂ Na	H	H	
11	CO ₂ K	Cl	H	
12	CO ₂ Na	H	F	>340°
13	CO ₂ K	H	Cl	
14	CO ₂ Na	H	Br	
15	CO ₂ K	H	I	
16	CO ₂ Na	H	Me	
17	CO ₂ Na	H	Et	
18	CO ₂ Na	H	CF ₃	
19	CO ₂ H	H	SCH ₃	
20	CO ₂ H	H	SOCH ₃	
21	CO ₂ H	H	SO ₂ CH ₃	
22	CO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	
23	CO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	

Tabell 2



<u>Eks.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>sm.p.</u> <u>(°C)</u>
24	CO ₂ H	H	H	190-193
25	CO ₂ H	Cl	H	
26	CO ₂ H	H	Cl	
27	CO ₂ H	H	F	280-283
28	CO ₂ H	H	Br	
29	CO ₂ H	H	I	
30	CO ₂ H	H	Me	
31	CO ₂ H	H	Et	
32	CO ₂ H	H	CF ₃	
33	CO ₂ Na	H	H	
34	CO ₂ K	Cl	H	
35	CO ₂ Na	H	F	
36	CO ₂ K	H	Br	
37	CO ₂ Na	H	I	
38	CO ₂ K	H	Me	
39	CO ₂ Na	H	Et	
40	CO ₂ K	H	CF ₃	
41	CO ₂ H	H	SCH ₃	
42	CO ₂ H	H	SOCH ₃	
43	CO ₂ H	H	SO ₂ CH ₃	
44	CO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	
45	CO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	F	

Anvendelighet

Resultater av forskjellige biologiske tester beskrevet nedenunder fastslår at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen har de egenskaper at de hemmer veksten av transplanterte musetumorer i mus, hemmer veksten av humantumorer implantert i mus og også hemmer veksten av humanmelanomtumorer celler *in vitro*.

Virkningsfullheten av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen mot transplanterte musetumorer ble evaluert i testsystemer som anvendes av National Cancer Institute til påvisning og bestemmelse av antikreftaktivitet. De fleste klinisk effektive legemidler utviser aktivitet i disse testene, og det er dokumentert at testene gir en god forutsigelse av klinisk virkningsfullhet [Goldin, A., Venditti, J.M., MacDonald, J.S., Muggia, F.M., Henney, J.E. og V.T. Devita jr., *Europ. J. Cancer*, 17, 129-142 (1981); Venditti, J.M., *Seminars in Oncology*, 8 (4) (1981); Goldin, A. og J.M. Venditti i *Recent Results in Cancer Research*, 70, S.K. Carter og Y. Sakurai, red., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1980].

L1210 murin leukemitest

Tumorlinjen L1210 oppstod i 1948 som en lymfocyttisk leukemi hos en DBA/2-mus av hunnkjønn etter at huden var behandlet med 0,2 % 20-metylcholantren i etyleter. Tumorlinjen opprettholdes ved hjelp av fortløpende overføring i DBA/2-mus av hunnkjønn.

På dag 0 inokuleres CDF₁-mus av hunnkjønn som veier 18-22 g med 1×10^5 L1210 leukemiceller innhøstet fra væskeansamlingene i bukhinnen hos DBA/2-mus. Musene fordeles tilfeldig i grupper med 6 mus i hver gruppe, og testforbindelsene og bærerkontrollen administreres intraperitonealt én gang daglig i 9 på hverandre følgende dager, idet man begynner på dag 1. En ≥ 20 % økning i kroppsvekt på dag 5 anses som en indikasjon på toksisitet. Den godtagbare gjennomsnittlige overlevelsestid for kontroll er 8-11 dager.

Resultatene er uttrykt som en prosent av den gjennomsnittlige overlevelsestid for den bærerbehandlede kontroll-

gruppe ifølge formelen:

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{gjennomsnittlig overlevelsestid for behandlede}}{\text{gjennomsnittlig overlevelsestid for kontroll}} \times 100 \%$$

5

Mus som overlevde i 30 dager anses som helbredede og er ikke tatt med i beregningen av den gjennomsnittlige overlevelsestid.

NCI-kriteriene for aktivitet brukes. En forbindelse anses å ha middels aktivitet mot L1210-leukemi dersom den har en % T/C ≥ 125 %, og den anses for å ha god aktivitet mot L1210-leukemi dersom den har en % T/C ≥ 150 %.

Resultatene av testene med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er vist i tabell 3. Dataene indikerer at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er effektive mot L1210-leukemi hos mus.

Tabell 3

20

<u>Eks.</u>	1210-leukemi <u>% T/C (dose: mg/kg)</u>
1	178 % (100)
3	180 % (100)
12	171 % (50)
25 27	149 % (100)

DLD-2-humant tykktarmkarsinom-xenografttest

DLD-2-tumorlinjen ble opprinnelig erholdt fra et primært tykktarmkarsinom som var fjernet kirurgisk fra en pasient av hannkjønn. Linjen opprettholdes ved fortløpende overføring i athymiske nakne mus.

På dag 0 inokuleres utavlede sveitsiske mus av hann- og hunnkjønn, som bærer NU/NU-genet og veier 22-30 g, med 0,2 ml av en 25 % tumoroppmaling. Denne oppmalingen fremstilles ved å male friske DLD-2-tumorer, dyrket subkutant i overføringsmus, i steril, fysiologisk saltoppløsning. Faste tumorer fremkommer i løpet av 7-10 dager og veier omtrent 50 mg. Musene settes sammen parvis etter tumorvekt og kjønn i grupper på 10 hver, og testforbindelsene og bærerkontroll

administreres intraperitonealt én gang daglig i 9 på hverandre følgende dager. En ≥ 20 % reduksjon i kroppsvekt på dag 5 anses som en indikasjon på toksisitet. Tumormålinger og -vekter noteres én gang i uken. Atten dager etter den første injeksjon veies musene, avlives og tumorene fjernes og veies.

Styrken til testforbindelsene bestemmes ved hjelp av omfanget av tumorveksthemming i behandlede mus sammenlignet med bærerbehandlede kontrollmus. Tumorvekter (mg) ved start beregnes ut fra tumorstørrelsene (mm) ved å bruke formelen for volumet til en forlengt ellipsoid ($L \times W^2/2$). Netto tumorvekt beregnes for hver av de behandlede grupper og den bærerbehandlede kontrollgruppe ved å trekke tumorvekten ved start (beregnet) fra sluttumorvekten (faktisk) på dag 19. Den akseptable gjennomsnittlige tumorvekt for kontrollgruppen er >1 g. Resultater uttrykkes som prosent inhibering av kontrollvekst i henhold til formelen:

$$\% \text{ inhibering} = \frac{\text{gjennomsnittlig tumorvekt for behandlede}}{\text{gjennomsnittlig tumorvekt for kontroll}} \times 100 \%$$

20

NCI-kriteriene for aktivitet brukes. En forbindelse anses å ha middels aktivitet mot DLD-2-tykktarmkarsinom dersom den forårsaker 58-89 % inhibering av tumorvekst, og den anses å ha god aktivitet mot DLD-2-tykktarmkarsinom dersom den forårsaker ≥ 90 % inhibering av tumorvekst.

Resultatene av tester med forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er vist i tabell 4. Dataene indikerer at forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er effektive mot DLD-2-humant tykktarmkarsinom-xenograft i mus.

30

Tabell 4

Eks.	DLD-2-humant tykktarmkarsinomgraft <u>% inhibering (dose: mg/kg)</u>
3	70 % (50)

35

B16 murin melanomtest

B16-tumorlinjen oppstod spontant i 1954 på huden i ørebunnen hos en C57BL-mus. Tumorlinjen opprettholdes ved

fortløpende overføring i C57BL-mus av hunnkjønn.

På dag 0 inokuleres B6C3F1-mus av hunnkjønn intra-peritonealt med 0,5 ml av en 10 % tumor-"brei". Denne "brei" fremstilles ved å homogenisere ferske B16-tumorer, dyrket sub-
 5 kutant i C57BL-mus, i kald, fysiologisk saltoppløsning. Mus fordeles tilfeldig i grupper på 10 hver, med 20 dyr i kontrollgruppen. Testforbindelsene og bærerkontrollen administreres intraperitonealt én gang daglig i 9 på hverandre følgende dager, idet man begynner på dag 1. En ≥ 20 % reduksjon
 10 i kroppsvekt på dag 5 anses som en indikasjon på toksisitet. Akseptabel gjennomsnittlig overlevelsestid for kontroll er 14-22 dager. Resultater uttrykkes som en prosent av den gjennomsnittlige overlevelsestid for den bærerbehandlede kontrollgruppe i henhold til formelen:

15

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{gjennomsnittlig overlevelsestid for behandlede}}{\text{gjennomsnittlig overlevelsestid for kontroll}} \times 100 \%$$

Mus som overlever 90 dager anses som helbredede og er
 20 ikke tatt med i beregningen av den gjennomsnittlige overlevelsestid.

NCI-kriteriene for aktivitet brukes. En forbindelse anses å ha middels aktivitet mot B16-melanom dersom den har en
 % T/C ≥ 125 %, og den anses for å ha god aktivitet mot B16-
 25 melanom dersom den har en % T/C ≥ 150 %.

Resultatene av testene med forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er vist i tabell 5. Dataene indikerer at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er effektive mot B16-melanomet hos mus.

30

Tabell 5

<u>Eks.</u>	B-16-murinmelanom <u>% T/C (dose: mg/kg)</u>
3	134 % (35)
35 12	140 % (50)

In vitro RPMI-7272-humanmelanomtest

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble også

testet med hensyn på evne til å inhibere veksten av humanmelanom RPMI-7272-celler *in vitro*.

Humanmelanom RPMI-7272-celler [Quinn et al. (J. Natl. Cancer Inst. 59, 301-305 (1977))] ble formert i RPMI-1640-medium, supplert med 10 mM tricin (pH 7,8), 10 mM HEPES (pH 7,3), 0,075 % natriumbikarbonat og 10 % (volum/volum) varmeinaktivert (56 °C, 30 minutter) kalvefoster serum i en fuktet atmosfære med 95 % luft og 5 % CO₂. Celler sås ut ved 3 x 10⁵ pr. 35 mm plate for å starte opp vekstinhiberingsundersøkelser. Kulturer for mottak av vekstmedium alene (kontrollkulturer) stilles opp in quatro, kulturer for mottak av varierende konsentrasjoner av forbindelser stilles opp med én skive pr. dose av forbindelse. 24 timer etter utsåing trypsiniseres duplikatkontrollcellekulturer og celler telles ved å bruke en "Coulter"-teller (dag 1-kontrolltelling). På dette tidspunkt tilsettes varierende konsentrasjoner av testforbindelser, fra 100 til 0,00001 µg/ml, til kulturer, og bare vekstmedium tilsettes kontrollkulturer. 72 timer etter tilsettingen av forbindelse trypsiniseres celler og telles. Antallene cellepopulasjonsfordoblinger (dag 4) i nærvær eller fravær av forbindelse beregnes.

ID₅₀ representerer den dose av forbindelse (i µg/ml) som er påkrevet for å inhibere antallet cellefordoblinger med 50 %. En forbindelse anses å ha *in vitro*-aktivitet mot RPMI-7272-melanom dersom den har en ID₅₀ ≤ 10 µg/ml. Antallet populasjonsfordoblinger i kontrollkulturer i løpet av 72 timer er mellom 3 og 4.

Forbindelser oppløses ved 10-25 mg/ml i dimetylsulfoksid. Fortynninger til 1 mg/ml i komplett dyrkingsmedium lages, etterfulgt av standard fremstillinger på 100 og 30 µg/ml i komplett dyrkingsmedium. 10-gangers fortynninger i serie i komplett medium lages fra standardene med hhv. 100 og 30 µg/ml og tilsettes til kulturene.

Resultatene av tester med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er vist i tabell 6. Dataene indikerer at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er sterke inhibitorer for RPMI-7272-humanmelanomcellevekst *in vitro*.

Tabell 6

Eks.	RPMI-7272-melanom	
	<u>ID₅₀ (µg/ml)</u>	
1	14,1	
5 3	0,05	
12	0,06	
24	1,96	
27	1,4	

10 Doseringsformer

Antitumorforbindelsene (aktive bestanddeler) fremstilt ifølge oppfinnelsen kan administreres for å inhibere tumorer ved hjelp av hvilken som helst måte som gir kontakt mellom den aktive bestanddel og midlets virkningssted i kroppen til et pattedyr. De kan administreres ved hjelp av hvilken som helst vanlig måte som er tilgjengelig for bruk sammen med farmasøytika; enten som individuelle, terapeutisk aktive bestanddeler eller i kombinasjon med terapeutisk aktive bestanddeler. De kan administreres alene, men administreres vanligvis sammen med en farmasøytisk bærer valgt på grunnlag av den valgte administreringsvei og standard farmasøytisk praksis.

Den administrerte dose vil være en tumorinhiberende mengde av aktiv bestanddel og vil selvsagt variere, avhengig av slike kjente faktorer som de farmakodynamiske egenskapene til den bestemte aktive bestanddel og dens administreringsmåte og -vei; alder, helse og vekt til mottakeren; type og omfang av symptomer; type av samtidig behandling, behandlingshyppighet og den ønskede effekt. Vanligvis kan en daglig dose av aktiv bestanddel være ca. 5-400 mg/kg kroppsvekt. Vanligvis er 10-200, og fortrinnsvis 10-50, mg/kg/dag gitt i oppdelte doser 2-4 ganger daglig, eller i form med langvarig avgivelse, effektiv for å oppnå ønskede resultater.

Doseringsformer (preparater) egnet for innvendig administrering inneholder fra ca. 1,0 mg til ca. 500 mg aktiv bestanddel pr. enhet. I disse farmasøytiske preparater vil den aktive bestanddel vanligvis være til stede i en mengde på ca. 0,5-95 vekt% basert på den samlede vekt av preparatet.

Den aktive bestanddel kan administreres oralt i faste

doseringsformer, slik som kapsler, tabletter og pulvere, eller i flytende doseringsformer, slik som eliksirer, siruper og suspensjoner, den kan også administreres parenteralt i sterile, flytende doseringsformer.

5 Gelatinkapsler inneholder den aktive bestanddel og bærere i pulverform, slik som laktose, sukrose, mannitol, stivelse, cellulosederivater, magnesiumstearat, stearinsyre o.l. Lignende fortynnere kan brukes til å lage pressede tabletter. Både tabletter og kapsler kan fremstilles som
10 produkter med langvarig frigjøring for å sørge for kontinuerlig frigjørelse av medikament over et tidsrom på timer. Pressede tabletter kan være sukkerbelagte eller filmbelagte for å maskere eventuell ubehagelig smak og beskytte tabletten mot atmosfæren, eller enterisk belagt for selektiv disintegrering i mage- og tarmkanalen.
15

Flytende doseringsformer for oral administrering kan inneholde farge og smak for å øke pasientaksept.

Generelt er vann, en passende olje, saltoppløsning, vandig dekstrose (glukose) og beslektede sukkeroppløsninger og
20 glykoler, slik som propylenglykol eller polyetylenglykoler, egnede bærere for parenterale oppløsninger. Oppløsninger for parenteral administrering inneholder fortrinnsvis et vannoppløselig salt av den aktive bestanddel, passende stabiliseringsmidler og om nødvendig bufferstoffer. Antioksidasjonsmidler, slik som natriumbisulfitt, natriumsulfitt eller
25 askorbinsyre, enten alene eller i blanding, er egnede stabiliseringsmidler. Det anvendes også sitronsyre og dens salter, og natrium-EDTA. I tillegg kan parenterale oppløsninger inneholde preserveringsmidler, slik som benzalkoniumklorid, metyl- eller
30 propylparaben og klorbutanol.

Egnede farmasøytiske bærere er beskrevet i *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, en standardhåndbok på dette område.

Anvendbare farmasøytiske doseringsformer for administrering av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan
35 illustreres som følger:

Kapsler

Et stort antall enhetskapsler fremstilles ved å fylle standard tostykkers, harde gelatinkapsler med 100 mg aktiv bestanddel i pulverform, 175 mg laktose, 24 mg talkum og 6 mg
5 magnesiumstearat.

En blanding av aktiv bestanddel i soyaolje fremstilles og injiseres ved hjelp av en positiv fortrenningspumpe, hvorved det dannes myke gelatinkapsler som inneholder 100 mg av den aktive bestanddel. Kapslene vaskes og tørkes.

10

Tabletter

Et stort antall tabletter fremstilles ved hjelp av vanlige fremgangsmåter, slik at doseringsenheten er 100 mg aktiv bestanddel, 0,2 mg kolloidalt silisiumdioksid, 5 mg
15 magnesiumstearat, 275 mg mikrokrystallinsk cellulose, 11 mg maisstivelse og 98,8 mg laktose. Passende belegg kan påføres for å øke velsmakhet eller forsinke absorpsjon.

Injeksjonsoppløsning

20 Et parenteralt preparat egnet for administrering med injeksjon fremstilles ved å omrøre 1,5 vekt% aktiv bestanddel i 10 vol% propylenglykol og vann. Oppløsningen gjøres isoton med natriumklorid og steriliseres.

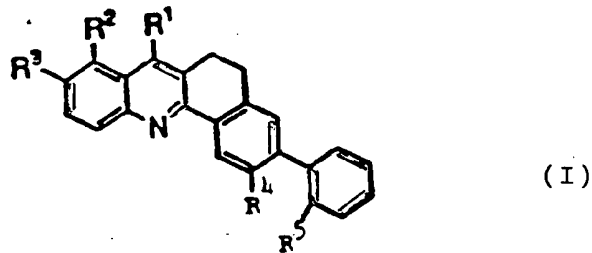
25 Suspensjon

En vandig suspensjon fremstilles for oral administrering, slik at hver 5 ml inneholder 100 mg finoppdelt aktiv bestanddel, 200 mg natriumkarboksymetylcellulose, 5 mg natriumbenzoat, 1,0 g sorbitoloppløsning, U.S.P., og 0,025 ml
30 vanillin.

"Bestående hovedsakelig av" i foreliggende beskrivelse er ment å ha sin vanlige betydning, nemlig at alle angitte materialer og betingelser er svært viktige ved utøvelse av oppfinnelsen, men at ikke-angitte materialer og betingelser
35 ikke er utelukket så lenge som de ikke forhindrer at fordelene ved oppfinnelsen realiseres.

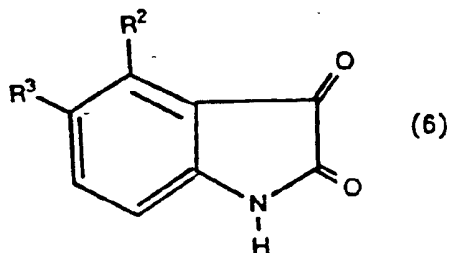
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel:



hvor:

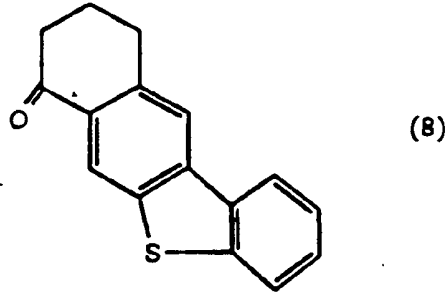
- 15 R^1 er CO_2H , CO_2Na , CO_2K eller CO_2R^6 ,
 R^2 og R^3 uavhengig av hverandre er H, F, Cl, Br, I, CH_3 ,
 CH_2CH_3 , CF_3 eller $S(O)_mR^7$,
 R^4 og R^5 uavhengig av hverandre er H, eller til sammen er S,
med det forbehold at når R^1 er CO_2Na , så er R^3 ikke F,
 R^6 er $(CH_2)_nNR^8R^9$,
20 R^7 er alkyl med 1-5 karbonatomer som eventuelt er substituert med 1 eller 2 av F, Cl og Br,
 R^8 og R^9 uavhengig av hverandre er H eller alkyl med 1-3 karbonatomer,
m er 0-2, og
25 n er 2-4,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t
(a) et isatin med formel:



hvor R^2 og R^3 er som definert ovenfor, omsettes ved hjelp av Pfitzinger-reaksjonen med

- (i) 6-fenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon, eller

(ii) et keton med formel:



for å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor R^1 er CO_2H , og eventuelt

(b) forbindelsen fra trinn (a) omsettes med

(i) natrium- eller kaliumhydroksid, eller

15 (ii) R^6OH , etter forutgående omsetning med

tionylklorid eller oksalyklorid,

hvoretter en erholdt forbindelse om ønsket omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor R^1 er CO_2H eller CO_2Na , karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

25 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor R^2 er H eller Cl, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

30 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor R^3 er H, F eller Cl, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

35 5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor R^1 er CO_2H eller CO_2Na , R^2 er H eller Cl, og R^3 er H, F eller Cl, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5 for fremstilling av en forbindelse hvor R^2 er H, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

5

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5 for fremstilling av en forbindelse hvor R^3 er H eller F, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

10

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse hvor R^2 er H og R^3 er H eller F, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

15

9. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 5,6-dihydro-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksytsyre, eller et natriumsalt derav, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

20

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 5,6-dihydro-9-fluor-3-fenylbenz[c]akridin-7-karboksytsyre, eller et natriumsalt derav,

25

karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6,7-dihydro-3-fluor-[1]-benzotieno[2',3':4,5]benz[1,2-c]akridin-5-

30

karboksytsyre, eller et natriumsalt derav, karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 6,7-dihydro-[1]-benzotieno[2',3':4,5]benz-[1,2-c]akridin-5-karboksytsyre, eller et natriumsalt derav,

35

karakterisert ved at det anvendes tilsvarende utgangsf forbindelser.