(12) **PATENT**

(19) NO (11) **322511** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

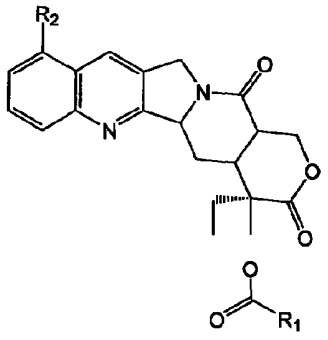
(21)	Søknadsnr	19983487	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.01.29 PCT/US97/01728
(22)	Inng.dag	1998.07.29	(85)	Videreføringsdag	1998.07.29
(24)	Løpedag	1997.01.29	(30)	Prioritet	1996.01.30, US, 594235
(41)	Alm.tilgj	1998.07.29			
(45)	Meddelt	2006.10.16			

(73)	Innehaver	The Stehlin Foundation for Cancer Research, 1315 Calhoun, Suite 1818, Houston, TX 77002, US
(72)	Oppfinner	Zhisong Cao, Friendswood, TX, US Beppino C Giovanella, Houston, TX, US
(74)	Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO

(54)	Benevnelse	**Derivater av camptothecin og anvendelse av disse for fremstilling av medikamenter for behandling av kreft**
(56)	Anførte publikasjoner	DE 3026172 A

(57) Sammendrag

Derivater av camptothecin er beskrevet og er representert ved den generelle formel:
hvor, når R_2 er H, er R_1 en C_2-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe; og når R_2 er en nitrogruppe, er R_1 en C_1-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe.
Fremgangsmåter for fremstilling av disse derivater og for anvendelse av dem ved kreftbehandling er også beskrevet.



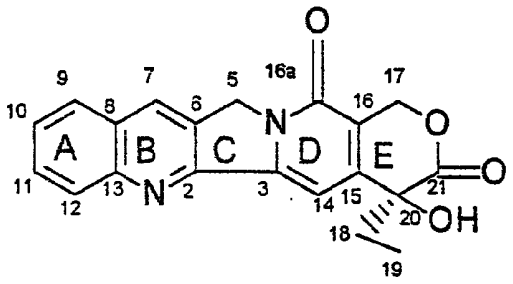
(I)

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører derivater av camptothecin, fortrinnsvis med lav toksisitet, og anvendelse av disse derivater for fremstilling av medikamenter til bruk i kreftbehandling. Beskrivelsen av alle dokumenter referert til i denne søknad er inntatt heri i sin helhet som referanse.

BAKGRUNN FOR FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Camptothecin, et cytotoksisk alkaloid først isolert fra veden og barken til *Camptotheca Acuminata (Nyssaceae)* av Wall og hans medarbeidere *(J. Am. Chem. Soc. 88, 3888, 1966)*, ble vist å ha antitumoraktivitet mot muse leukemi L 1210 system. Strukturen til camptothecin, et alkaloid som har en vanlig forekommende indol-alkaloidgruppe (Heckendorf et al., *J Org. Chem. 41, 2045, 1976)*, er vist nedenfor som Formel (X).



(X)

Denne forbindelse har et pentacyklisk ringsystem med bare ett asymmetrisk senter i ring E med en 20(S)-konfigurasjon. Det pentacykliske ringsystem omfatter en pyrrolo [3, 4 - b] kinolingruppe (ringene A, B og C), en konjugert pyridon (ring D) og et seks-leddet lakton (ring E) med en α - hydroksylgruppe. Camptothecin ble av stor interesse fra tidspunktet for dets første isolering på grunn av sin bemerkelsesverdige aktivitet ved muse-leukemi L 1210 systemet. Tidligere data for antitumor-aktivitet av camptothecin ble oppnådd ved å anvende eksperimentelt transplanterte sykdommer så som leukemi L 1210 i mus eller Walker 256 tumor hos rotter *(Chem. Rev. 23, 385, 1973, Cancer Treat. Rep. 60, 1007, 1967)*. Påfølgende kliniske studier viste at denne forbindelse ikke ble anvendbar som et antikreftmiddel *in vivo* på grunn av dens høye toksisitet. Camptothecin selv er uløselig i vann. Derfor ble camptothecin evaluert klinisk som

et vannløselig natriumkarboksylatsalt i tidligere tider. Denne form av camptothecin ga sterk toksisitet og syntes å mangle anti-kreftaktivitet (Gottlieb et al., *Cancer Chemother. Rep. 54, 461, 1970 og 56, 103, 1972,* Muggia et al, *Cancer Chemother. Rep. 56, 515, 1972,* Moertel et al., *Cancer Chemother. Rep. 56, 95, 1972 og* Schaeppi et al, *Cancer Chemother. Rep. 5:25, 1974).* Disse resultater forårsaket avbrudd av fase II forsøk. Fortsatt evaluering av dette middel viste at natriumkarboksylatsaltet er bare 10% så sterkt som det naturlige camptothecin med den lukkede laktonringen intakt (Wall et al., *I International Symposium on Biochemistry And Physiology of The Alkaloids, Mothes et al., eds, Academie - Verlag, Berlin, 77, 1969,* Giovanella et al., *Cancer res. 51, 3052, 1991).* I tillegg har viktige parametere for antitumoraktivitet i camptothecin-familien blitt fastslått (Wall et al., *Ann. Rev., Pharmacol. Toxicol. 17, 117, 1977).* Disse resultater viser at intakt laktonring E, og α - hydroksylgruppe er avgjørende for antitumor-aktiviteten.

I 1989 fant Giovanella et al. at noen av de ikke-vannløselige derivater av camptothecin har høy anti-tumoraktivitet mot xenograft av mennesketumorer (Giovanella et al., *Science, 246, 1046, 1989).* Det har også blitt vist at administrering av camptothecin med lukket laktonring er bedre enn injeksjoner av vannløselig karboksylatsalt (Giovanella et al., *Cancer Res.,* 51, 3052, 1991). Disse observasjoner bekreftet videre betydningen av den intakte laktonring.

Det er et klart behov for å modifisere 20(S)-camptothecin ("CPT") for å få laktonformen til å bli lenger i legemet mens de strukturelle elementer beholdes (dvs. 20-hydroksyl og laktonring E) som er avgjørende for dens antitumor-aktivitet.

Ringåpning av CPT fører til meget sterkere anti-kreft-aktivitet hos mus enn hos mennesker. Faktisk har CPT administrert intramuskulært ("i.m."), subkutant ("s.c.") og i magen ("i.s.") blitt vist å være et meget sterkt anti-kreftmiddel mot human-tumorer i mus, *dvs.* når xenotransplantater dyrkes i hårløse mus (Giovanella *et al.*, Cancer Res. 51:3052, 1991). Imidlertid, når tumorer ble behandlet med CPT i mennesker, ble en lavere grad av anti-kreftaktivitet i mennesker funnet enn i mus (Stehlin *et al.*, In Camptothecins: Novel Anticancer Means, 1995, CRC Press, pp. 59-65).

Det samme fenomen ble observert med andre CPT-derivater. I mus har 9-nitrocamptothecin ("9NC") blitt vist å være 2-3 ganger sterkere enn CPT mot humane tumor-xenografter og forårsaker total utsletning av alle de behandlete human-sykdommer (Pantazis *et al.*, Cancer Res. 53:1577, 1993; Pantazis *et al.*, Int. J. Cancer 53:863, 1995).

Farmakologiske studier demonstrerte at hoveddelen (57%) av 9NC medikamentet til stede i plasmaet etter i.s. administrering er i den lukkete lakton-form (fig. 3). Farmakologiske studier på plasmanivåene 9NC etter oral administrering til fase I kliniske forsøkspasienter demonstrerte at gjennomsnittlig bare ~ 3% av medikamentet er til stede i den lukkete laktonform (figurene 4 og 5).

I perfekt overensstemmelse med slike resultater er de kliniske responser hos denne gruppe pasienter, selv om de er høyere enn de som ble oppnådd med CPT, fortsatt langt under resultatene oppnådd i mus (32/32 fullstendige tumor-regresjoner i mus mot 2/32 i mennesker). Tydelig er det igjen et påtrengende behov for en modifikasjon som vil nedsette og forsinke laktonringåpningen på dens inntreden i blodsirkulasjonen.

Flere forsøk har vært gjort for å frembringe mer aktive derivater av camptothecin, men ingen av disse forbindelser er beskrevet å være i stand til å forsinke åpningen av laktonring E.

SAMMENFATNING AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Følgelig er det et mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye CPT derivater som er effektive antitumormidler, fortrinnsvis nyttige for de orale og intramuskulære veier for medikament-administrering.

Det er et annet mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye aktive CPT derivater som motstå åpningen av laktonringen E, hvilket får antitumor-aktiviteten til å vare lenger enn sin moder-analog, CPT.

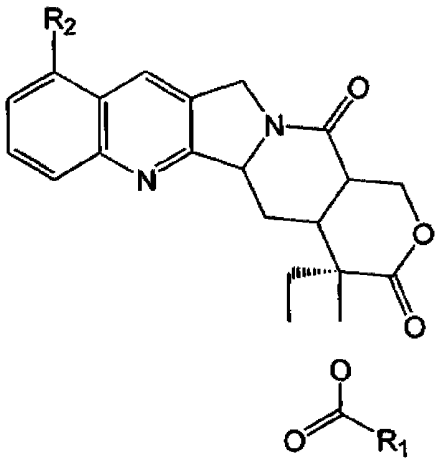
Det er ennå et annet mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye CPT derivater som beholder signifikant antitumoraktivitet i likhet med moder-forbindelsen, CPT og har meget lavere toksisitet enn sin moderforbindelse.

Det er ennå et annet mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye CPT derivater med god absorberbarhet i det levende legeme.

Det er et ytterligere mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye CPT derivater som beholder laktonringen E og 20 - hydroksylgruppen intakt, som er viktig for anti-kreft-aktivitet.

Ytterligere mål og fordeler ved foreliggende oppfinnelse vil bli angitt delvis i beskrivelsen som følger og vil delvis fremgå fra beskrivelsen eller kan læres ved utførelse av foreliggende oppfinnelse. Målene og fordelene ved foreliggende oppfinnelse vil oppfattes og erkjennes ved hjelp av elementene og kombinasjonene spesielt påpekt i de vedlagte krav.

For å nå målene og ifølge hensikten med foreliggende oppfinnelse, som er utført og bredt beskrevet heri, angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I):



(I)

hvor R_2 er H eller NO_2 og R_1 er en C_2-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe når R_2 er H; og R_1 er en C_1-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe når R_2 er NO_2.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikament for behandling av ondartede tumorer hos pattedyr.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Fig. 1 er en kurve som viser tilstedeværelsen CPT i den lukkete laktonform i mus etter intramage-administrering.

Fig. 2 er en kurve som viser mengden av CPT og dens lukkete laktonform i et menneske etter oral administrering.

Fig. 3 er en kurve av mengden av 9-nitrocamptothecin og dens lukkete laktonringform i mus etter oral administrering.

Fig. 4 og 5 viser mengden av 9-nitrocamptothecin og dens lukkete laktonring i kliniske forsøkspasienter som fikk dosen ved oral administrering.

Fig. 6 er en kurve som representerer antitumor aktivitet av camptothecin 20(S) propionat i et implantert menneske bryst-carcinoma CLO i hårløse mus.

Fig. 7 er en kurve som viser tilstedeværelsen av camptothecin 20(S) propionat og dens lukkete laktonringform i humant plasma etter oral administrering.

Fig. 8 er en kurve som viser tilstedeværelsen av 9-nitrocamptothecin-20-O-propionat i en pasient som fikk forbindelsen oralt.

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE

Metabolismestudier av camptothecin i humant plasma utført i laboratoriet viste at den eneste påviste metabolit er det ring-åpnede natriumkarboksylatsalt som er toksisk og inaktivt. Målingene av farmakokinetica for CPT i menneskeplasma viser at halveringstiden for medikamentet med intakt lakton er 30 min. Disse resultater innebærer at medikamentet vil tape 90% av sin aktivitet og produsere en rekke toksisiteter i meget kort tid etter pasientene tar det.

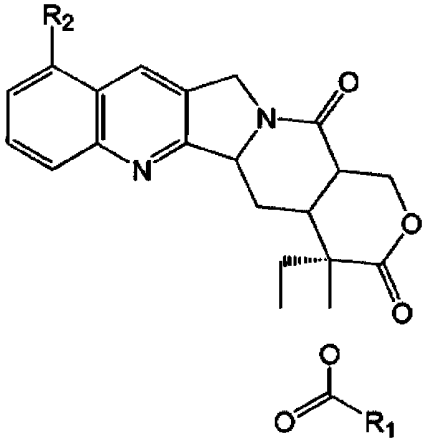
Farmakologiske sammenlikningsstudier i mus og mennesker har demonstrert at i mus har hoveddelen av CPT til stede i plasmaet etter intramageadministrering den lukkede laktonform (fig. 1), omtrent 54% av arealet under kurven. I mennesker derimot foreligger bare omtrent 0,4% av arealet under kurven etter oral administrering av CPT i form av lakton med lukket ring (fig. 2).

Denne forskjell mellom mus og mennesker er forårsaket av det faktum at selv om blodets pH hos mus og human mennesker er den samme, dvs. 7,4 er human albumin som katalyserer omdannelsen av CPT til dets natriumsalt ~ 100 ganger mer effektivt i denne prosess enn muse-albumin (Mi and Burke, Biochem. 33:12540, 1994).

Ifølge foreliggende oppfinnelse blir CPT omdannet i mer lipo-løselige molekyler, nedenfor også kalt promedikamenter. Når de blir tatt oralt av pasienter, blir promedikamenter raskt innført i blodstrømmen til pasientene og blir lett omdannet til stamforbindelsen i legemet.

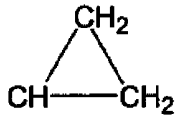
Omdannelse av promedikamentene til moderforbindelsen, CPT, bevirkes av en gruppe enzymer kalt esteraser til stede i blodet hos mange dyr, inklusive mennesker. Siden promedikamenter raskt fordeles i legemet over et kort tidsrom etter avgivelse, foreligger disse forbindelser i en meget lav konsentrasjon på tidspunktet de gjennomgår enzymatisk hydrolyse, hvorved moder-camptothecin frigjøres, som forhindrer at CPT utfelles i blodstrømmen.

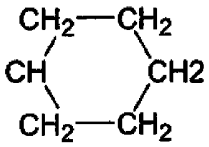
I et forsøk på å syntetisere nye CPT derivater med ekstremt redusert toksisitet, mens den iboende antitumor-aktivitet opprettholdes, har foreliggende oppfinnere utført en acyleringsreaksjon på camptothecin med forskjellige organiske syreanhydrider. Flere nye camptothecin-derivater er blitt oppnådd. De er karakterisert ved formelen I som vist nedenfor:

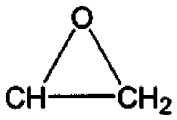


(I)

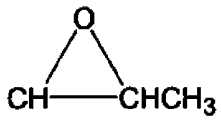
hvor R_2 er H eller NO_2. R_1 i formel I representerer en C_2-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe når R_2 er H. Når R_2 er NO_2, er R_1 en C_1-C_{15} alkylgruppe, en C_1-C_{15} alkenylgruppe eller en epoksygruppe. Fortrinnsvis, når R_2 er H, er R_1 CH_2CH_3; $CH_2CH_2CH_3$; $CH_2CH_2CH_2CH_3$; $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$; $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$; $CH{=}CHCH_3$ (trans);



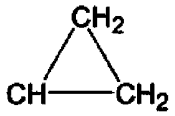


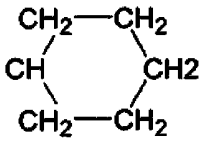


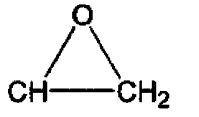
eller



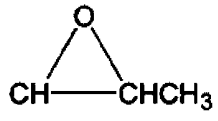
Også når R_2 er NO_2, er R_1 fortrinnsvis CH_3; CH_2CH_3; $CH_2CH_2CH_3$; CH=CH; $CH=CHCH_3$ (trans);







eller



Analogene av 9-nitrocamptotheciner blir fremstilt ved acylering av 9-nitrocamptothecin med organiske anhydrider.

De foretrukne derivater viser signifikant antitumoraktivitet med mye lavere toksisitet enn deres moder-camptothecin, CPT. De eksperimentelle dyre-data for disse nye derivater ble samlet. Camptothecin 20(S) propionat (hvor R_1 er etyl og R_2 er H) betegnes som Promedikament 2 og er tatt som et eksempel for å beskrive noen *in vivo* eksperimentelle data. Fig. 6 representerer antitumor- aktiviteten av

denne forbindelsen i forskjelllige doser mot implantert human bryst-carcinoma (CLO) i hårløse mus. Tabell 1 representerer toksisiteten til denne forbindelsen mot hårløse mus ved forskjellige doser. Forandringen av legems-vekt av mus blir registrert med tiden. Det var ingen tap av legemsvekter hos mus under test-tidsrommet.

Tabell 1

Forandringene av legemsvekter av mus under testperioden

Dose (mg/kg)	Tid (dager) / Legemsvekt (g)					
Kontroll	21 / 32,7	27 / 33,5	34 / 34,4	41 / 35,2	48 / 35,0	56 / 36,7
5	21 / 33	27 / 33,7	34 / 34,3	41 / 33,5	48 / 32,9	56 / 33,2
6	21 / 32,9	27 / 33,4	34 / 33,8	41 / 33,5	48 / 34,0	56 / 32,2
7	21 / 30,8	27 / 31,7	34 / 30,6	41 / 31,1	48 / 31,6	56 / 31,5
8	21 / 32,9	27 / 34,1	34 / 34,0	41 / 33,4	48 / 33,9	56 / 33,2

Målingene av farmakokinetikk for Promedikament 2, camptothecin 20(S) propionat, viser at laktonringen forble intakt i humant plasma mye lenger enn sitt moder-camptothecin, CPT. Tabell 2 viser dette resultat.

Tabell 2

Sammenligning av lakton % av 20(S) propionat og lakton % av Camptothecin i human plasma

Tid (timer.)	0	1	2	4	6
Lakton % for promedikament **2**	100	86	77	68	56
Lakton % for camptothecin	100	12	0,5	0	0

Som tabellene viser, har man oppnådd å forbedre den biologiske levetiden til det lukkede laktonring. Som vist i fig. 2, er % av CPT til stede som lukket lakton form i menneskeblod etter oral administrering 0,4%. Dets analog, 20- (S) propionat, under lignende betingelser/tilstander når 2,8% (fig. 6), en økning på syv ganger. Denne forbindelse viser antitumor-aktivitet mot humane tumor-

xenografter og en eksepsjonell mangel på toksisitet, selv ved enorme doser i mus. Enda mer slående er resultatene oppnådd med 9NC. Som vist i fig. 4 og 5, etter oral administrering av denne forbindelse, er kun ~ 3% av det til stede i plasmaet som lakton. Når dets analog, Promedikament 11 ifølge foreliggende oppfinnelse, (hvor R_1 er etyl og R_2 er NO_2) ble fremstilt og administrert oralt til en pasient, utgjorde laktonformen 68,7% av det totale, en økning på mer enn tyve ganger (fig. 8). Denne forbindelse viste også antitumor-aktivitet mot xenografter av human-tumorer i hårløse mus, til og med høyere enn camptothecin-analogen, Promedikament 2, hvor R_1 er etyl og R_2 er H og med meget lav toksisitet.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles på den følgende måte. 20(S)-camptothecin eller 9-nitrocamptothecin kan omsettes med organiske anhydrider i for eksempel pyridin. Spesielt blir anhydridet blandet med pyridin i omtrent et 1:1 forhold som gir en homogen løsning, hvortil 20(S)-camptothecinet eller 9-nitrocamptothecinet tilsettes alt på én gang. Blandingen blir omrørt under atmosfæriske betingelser i 24 til 48 timer. På slutten av reaksjonstiden blir det til blandingen helt på en viss mengde petroleter under røring. Produktet utfelt fra petroleter samles ved filtrering og vaskes med petroleter flere ganger. Renheten av produktet ved denne fremgangsmåte er normalt 98% (analysert ved HPLC). Denne fremgangsmåte er anvendelig for alle forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, unntatt hvor R_1 er C_7-C_{15} alkyl eller alkenyl eller en epoksygruppe i Formel (I). Derivatet hvor R_1 er C_7-C_{15} alkyl blir oppnådd ved reaksjonen av camptothecin med nonanoylklorid i metylenklorid under tilbakeløp. Derivatet hvor R_1 inneholder en epoksygruppe blir oppnådd ved epoksydering av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, hvor R_1 er en alkenylgruppe i Formel (I).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er effektive ved behandling av ondartete tumorer hos et pattedyr. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres på enhver måte kjent for fagfolk på området. Fortrinnsvis blir forbindelsene administrert intramuskulært, oralt eller transdermalt.

Som anvendt heri er betegnelsen "ondartet tumor" ment å omfatte alle former for humane carcinomaer, sarcomaer og melanomaer som opptrer i de dårlig differensierte, moderat differensierte og godt differensierte former.

Ved behandling eller hemning av ondartede tumorer i pattedyr i følge foreliggende oppfinnelse, administreres de forut beskrevne CPT derivater ifølge foreliggende oppfinnelse intramuskulært, transdermalt eller oralt, ved anvendelse av vanlige kjente metoder, for eksempel gelatinkapsler for oral administrering, så vel som preparater så som mikrosuspensjoner i lipid og i lipid-liknende emulsjoner (f.eks. - Intralipid 20, bomullsfrø-olje og peanøtt-olje) for intramuskulær administrering og inntatt i cholesterol-pellets for subkutan langtids-administrering.

Anvendt heri er en "effektiv mengde" av CPT derivater ifølge foreliggende oppfinnelse ment å bety den mengde av forbindelsen som vil hemme veksten av eller bremse kreft eller drepe ondartede celler og bevirke regresjon og palliasjon av ondartede tumorer, dvs., redusere volumet eller størrelsen av slike tumorer eller fjerne tumoren fullstendig.

Ved pattedyr inklusive mennesker kan de effektive mengder administreres på basis av legemsoverflaten. Sammenhengen av doser varier for dyr med forskjellige størrelser og arter og for mennesker (basert på mg/m^2 legemsoverflate) og er beskrevet av E.J. Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50(4) :219 (1966). Legemsoverflaten kan bestemmes omtrentlig fra høyden og vekten til et individ (se f.eks. Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp. 537-538 (1970). En effektiv mengde av camptothecin-forbindelsene i foreliggende oppfinnelse kan variere fra omtrent 12,5 til omtrent 31,3 mg/m^2 legemsoverflate pr. dag.

De foretrukne effektive mengder eller doser av CPT-derivater eller promedikamenter ifølge foreliggende oppfinnelse i mus er omtrent 1 til omtrent 4 mg Promedikament/kg legemsvekt to ganger pr. uke for intramuskulær vei og omtrent 0,75 til omtrent 1,5 mg Promedikament/kg/dag for oral vei. Effektive mengder eller doser av CPT-derivater eller Promedikamenter ifølge foreliggende oppfinnelse i mus er, for eksempel, omtrent 1,5 mg/kg/uke til omtrent 10 mg/kg/uke av promedikamentet for transdermal vei. For alle administreringsveier kan den nøyaktige tid for administrering av dosene varieres for å oppnå optimale resultater. Generelt vil den aktuelle dose av CPT-derivatet som når pasienten ved anvendelse av Intralipid 20 som bærer for CPT derivatet være mindre. Dette er på grunn av noe tap av CPT-derivatet på veggene av sprøytene, nålene og fremstillingskjelene, som er fremherskende med Intralipid 20 suspensjonen. Når en bærer, så som

bomullsfrø-olje blir anvendt, er dette ovenfor beskrevne tap ikke så fremherskende, fordi CPT-derivatet ikke hefter så meget til overflatene av sprøyter, osv. For eksempel og fortrinnsvis er det blitt funnet at generelt omtrent 2,5 mg promedikament/kg legemsvekt to ganger pr. uke ved anvendelse av bomullsfrø-olje, administrert ad intramuskulær vei, vil avgi den samme mengde til pasienten som 4,0 mg promedikament/kg legemsvekt to ganger pr. uke ved anvendelse av Intralipid 20 som bærer. Generelt tilsettes omtrent 1 mg til omtrent 4 mg CPT derivat til omtrent 0,1 ml til omtrent 1 ml bærer.

Et annet viktig trekk ved metoden ifølge foreliggende oppfinnelse er den relativt lave eller ingen observerbar samlet toksisitet av CPT-derivatene administrert i henhold til det som beskrives heri. Samlet toksisitet kan bedømmes ved anvendelse av forskjellige kriterier. For eksempel tap legemsvekt hos et individ over 10% av den på begynnelsen registrerte legemsvekt (dvs. før behandling) kan anses som et tegn på toksisitet. I tillegg kan tap av samlet mobilitet og aktivitet og tegn på diarhe eller cystitt hos et individ også tolkes som bevis på toksisitet. I ett av eksemplene som følger ble den totale toksisitet for camptothecin-forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse evaluert.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres i kombinasjon med farmasøytisk godtagbare bærere eller fortynningsmidler, så som Intralipid 10 eller 20 eller naturlige oljer eller andre egnete emulgeringsmidler for lipofile forbindelser.

En annen metode for administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er ad transdermal eller transkutan vei. Ett eksempel på en slik utførelsesform er anvendelse av et plaster. Spesielt kan et plaster fremstilles med en fin suspensjon av en forbindelse beskrevet i foreliggende søknad i, for eksempel dimetylsulfoksyd (DMSO) eller en blanding av DMSO med bomullsfrø-olje og bringes i kontakt med huden til det tumor-bærende pattedyr vekk fra tumorstedet inne i en hudlomme. Andre medier eller blandinger derav med andre løsningsmidler og fast-stoffbærere ville virke like godt. Plasteret kan inneholde CPT-derivatet ifølge foreliggende oppfinnelse i form av en løsning eller en suspensjon. Plasteret kan deretter føres på pasientens hud, for eksempel ved hjelp av midler for å sette det inn i en hudpose av pasienten dannet ved folding og holde huden sammen ved hjelp av sting, klips eller andre holde-anordninger. Denne posen bør anvendes på

en slik måte at kontinuerlig kontakt med huden blir sikret uten påvirkning på pattedyret. Ved siden av anvendelse av en hudpose kan alle anordninger anvendes som sikrer fast plassering av plasteret i kontakt med huden. For eksempel kunne en klebe-bandasje anvendes for å holde plasteret på plass på huden.

Foreliggende oppfinnelse vil forklares videre ved de følgende eksempler, som er ment som eksempler på foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPLER

Alle glassgjenstander referert til i eksemplene ble varmebehandlet ved 80-100 ^{0}C i minimum 2 timer før de ble anvendt. Smeltepunkter ble tatt med et MEL-TEMP smeltepunktapparat og var ikke korrigerte. ^{1}H og ^{13}C NMR spectra ble tatt ved 270,05 MH_z med et JEOL GX-270 WB NMR spektrometer. Kjemiske shift er rapportert i deler pr. million (δ skala), ved anvendelse av tetrametylsilan som intern standard. Ved rapportering av NMR data blir de følgende forkortelser anvendt: koblingskonstanter i Hertz (J), singlett (s), dublett (d), triplett (t), bred singlett (brs), multiplett (m) og etc. Massespektre ble registrert ved anvendelse av et VG ZAB - SEQ massespektrometer (VG Analytical Co., England) med en oppløsning på 10000. Nummereringssystemet som anvendes som viser til NMR for camptothecin-delen er vist i formel (X). Nummereringen for sidekjeden er vist som nedenfor:

22 23 24 25 26 27 28 29 30

-$COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

EKSEMPEL 1--Camptothecin 20 - O – propionat

I en 100 ml rundkolbe ble det blandet 25 ml propionsyreanhydrid og 20 ml pyridin. En homogen løsning ble oppnådd etter rysting i 30 s. I denne løsning ble 2,0 g utgangs-camptothecin suspendert. Blandingen ble omrørt ved 40 $\pm$ 5^{0}C i 48 t. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt på 400 ml petroleter under omrøring. Produktet utfelt fra petroleter ble samlet ved filtrering og vasket med 150 ml petroleter (50 ml x 3). Etter tørking under luft i 1 t ble et hvitt pulver, 2,17 g, oppnådd. Renheten til produktet som ble målt ved HPLC var 98%. Utbytte 94%, Sm.p. 250 - 252 ^{0}C (spaltn.). ^{1}HNMR i $CDCl_3$: 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz, 19 - metylprotoner), 1,17 (3H, t, J 7,51 Hz, 24 - metylprotoner), 2,12 - 2,34 (2H, m, 18 -

metylenprotoner), 2,48 -2,58 (2H, m, 23 - metylenprotoner), 5,29 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,39 - 5,72 (2H, dd, J = 17,12, 17,12 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,23 (1H, s, 14 - H), 7,68 (1H, t, J = 6,96 Hz, 10 -H), 7,84 (1H, t, J=6,96 Hz, 11 - H), 7,95 (1H, d, J=8,43 Hz, 9-H), 8,23 (1H, d, J=8,06Hz, 12-H), 8,40(1H, s, 7-H); ^{1}H NMR i TFA: 1,18 (3H,t,J=7,5Hz, 19-metylprotoner), 1,32 (3H, t, J = 7,30 Hz, 24 - metylprotoner), 2,30 - 2,80 (4H, m, 18 - og 23 - metylengrupper), 5,60 - 6,10 (4H, s + dd, s at 5,86 for 5 - metylenprotoner, dd med J = 18,96, 18,32 Hz for 17 - metylenprotoner), 7,99 (1H, s, 14 - H), 8,19 (1H, t, J = 8,06 Hz, 10 - H), 8,20 - 8,46 (2H, m, 9 – H og 11 - H), 8,54 (1H, d, J = 8,79 Hz, 12 - H), 9,43 (IH, s, 7 - H); ^{13}C NMR (TFA): 7,42 (C19), 8,55 (C24), 28,61 (C18), 33,07 (C23), 53,14 (C5), 68,77 (C17), 78,31 (C20), 105,68, 113,19, 117,35, 125,87, 131,23, 1341,36, 132,59, 133,40, 139,30, 139,89, 140,78, 144,62, 147,00, 149,43 (C2, C3, C6 - C16, C16a), 172,50, 179,76 (C21, C22); masse m/e (relativ intensitet): 405 [(M+H)+, 100%], 404 (M+, 15%), 331 [(M - CH_3CH_2COO), 17%], 317 [(M -C_2H_5COO - CH_3 + H), 10%], 303 [(M- C_2H_5COO - CO), 15%], 287 [(M- C_2H_5COO - CO_2), 9%], 261(9%).

EKSEMPEL 2--Camptothecin 20 - O - butyrat

Ved anvendelse av 20 ml smørsyreanhydrid, 18 ml pyridin og 1,61 g camptothecin ble reaksjonen utført på samme måte som i Eksempel 1 hvorved 1,77 g tittelforbindelse ble oppnådd som et brunaktig pulver, utbytte 92%, Sm.p. 225 - 227^{0}C (spaltn.). ^{1}H NMR i $CDCl_3$: 0,98 (6H, t, J = 7,51 Hz, 19 - og 25 - metylgrupper), 1,65 - 1,74 (2H, m, 24 - metylenprotoner), 2. 14 - 2,30 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 2,44 - 2,51 (2H, m, 23 - metylenprotoner), 5,29 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,38 - 5,71 (2H, dd, J = 17,59, 17,59 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,23 (1H, s, 14 - H), 7,68 (1H, t, J = 8,06 Hz, 10 - H), 7,84 (1H, t, J = 7,96 Hz, 11 - H), 7,95 (1H, d, J=6,96 Hz, 9-H), 8,23 (1H, d, J=8,06 Hz, 12-H), 8,40 (1H, s, 7-H); ^{1}H NMRin TFA: 0,75 - 1,15 (6H, m, 19 - og 25 - metylgrupper), 1,70 - 1,80 (2H, m, 24 - metylenprotoner), 2,10 - 2,80 (4H, m, 18 - og 23 - metylengrupper), 5,50 - 6,00 (4H, s + dd, s at 5,73 for 5 - metylenprotoner, dd for 17 - metylenprotoner), 7,86 (1H, s, 14 - H), 8,05 (1H, s, 10 -H), 8,30 (2H, brs, 9 - H og 11 - H), 8,40 (1H, s, 12 - H), 9,30 (1H, s, 7 - H); ^{13}C NMR (TFA): 7,23 (C19), 13,20 (C25), 19,20 (C24), 32,91 (C18), 36,91 (C23), 52,96 (C5), 68,58 (C17), 78,00 (C20), 105,56, 113,40, 113,50, 117,00, 117,10, 131,00, 132,40, 133,16, 139,06, 139,15, 140,00,

144,36, 146,90, 149,40 (C2, C3, C6 - C16, C16a), 172,50, 178,00 (C12, C22); masse m/e (relativ intensitet): 419 [(M+H)+, 100%], 331 [(M - C_3H_7COO), 17%], 303 [(M- C_3H_7COO - CO), 13%], 287 [(M- C_3H_7COO - CO_2), 8%], 273 (2%), 261(3%).

EKSEMPEL 3--Camptothecin 20 - O - valerat

Ved anvendelse av 15 ml valeriansyreanhydrid, 14 ml pyridin og 1,51 g utgangs-camptothecin ble reaksjonen utført på samme måte som i Eksempel 1 hvorved 1,68 g av tittelforbindelsen ble oppnådd som et grå -hvitt pulver, utbytte 90%, Sm.p. 265^{0}C (spaltn.). ^{1}H NMR i $CDCl_3$: 0,92 (3H, t, J = 7,33 Hz, 26 - metylprotoner), 0,98 (3H, t, J = 7,51, 19 - metylprotoner), 1,37 - 2,00 (4H, m, 24 - og 25 - metylenprotoner), 2,10 - 2,28 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 2,46 - 2,53 (2H, m, 23 - metylenprotoner), 5,30 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,38 -5,71 (2H, dd, J = 17,22, 17,21 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,23 (1H, s, 14 - H), 7,70 (1H, t, J = 6,96 Hz, 10 - H), 7,82 (1H, t, J = 6,96 Hz, 11 - H), 7,95 (1H, d, J = 7,32 Hz, 9 -H), 8,22 (1H, d, J= 8,42 Hz, 12 - H), 8,40 (1H, s, 7 - H); ^{1}H NMRin TFA: 0,83 (3H, brs, 26 - metylprotoner), 0,99 (3H, brs, 19 - metylprotoner), 1,32 (2H, m, 25 - methyien protoner), 1,60 (2H, m, 24 -metylenprotoner), 2,19 - 2,58 (4H, m, 18 - og 23 - metylenprotoner), 5,49 - 5,82 (4H, s + dd, s at 5,67 for 5 - metylenprotoner, dd med J = 17,58, 18,68 Hz for 17 - metylenprotoner), 7,80 (1H, s, 14 - H), 7,99 (1H, s, 10 - H), 8,23 (2H, brs, 9 - H og 11 - H), 8,33 (1H, s, 12 -H), 9,24 (1H, s, 7 -H); ^{13}C NMR(TFA): 4,48 (C26), 10,37 (C19), 20,23 (C24), 24,98 (C25), 30,15 (C18), 32,03 (C23), 50,20 (C5), 65,82 (C17), 75,36 (C20), 102,84, 109,89, 110,24, 114,06, 114,39, 128,25, 128,39, 129,65, 130,41, 136,30, 137,00, 141,62, 148,57, 149,28 (C2, C3, C6 -C16, C16a), 169,00, 176,80 (C21, C22); masse m/e (relativ intensitet): 433 [(M+H)$^+$, 100%], 331, [(M- C_4H_9COO), 17%], 303 [(M- C_4H_9COO - CO), 13%], 287 [(M - C_4H_9COO - CO_2), 7%], 273 (2%), 261(4%).

EKSEMPEL 4--Camptothecin 20 - O - heptanoat

Ved anvendelse av 15 ml heptansyreanhydrid, 13 ml pyridin og 1,55 g utgangs-camptothecin ble reaksjonen utført på samme måte som i Eksempel 1 hvorved 2,0 g tittelforbindelse ble oppnådd som et grå-hvitt pulver, utbytte 98%, Sm.p. 270 ^{0}C (deformert ved 210^{0}C). ^{1}H NMR i $CDCl_3$: 0,82 (3H, t, J = 7,51 Hz,

28-metylprotoner), 0,98 (3H, t, J = 7,01 Hz, 19 -metylprotoner), 1,20 - 1,80 (8H, m, 24-, 25-, 26- og 27 - metylenprotoner), 2,10 - 2,30 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 2,40 - 2,60 (2H, m, 23 - metylenprotoner), 5,29 (2H, s, 5 -metylenprotoner), 5,38 - 5,72 (2H, dd, J = 17,69, 17,22 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,23 (1H, s, 14-H), 7,68 (1H, t, J=7,30 Hz, 10-H), 7,84 (1H, t, J = 7,42 Hz, 11-H), 7,95 (1H, d, J= 8,06 Hz, 9-H), 8,22 (1H, d, J=8,32Hz, 12-H), 8,40(1H, s, 7-H); ^{1}H NMR i TFA: 0,74 (3H, s, 28 - metylprotoner), 0,99 (3H, s, 19 - metylprotoner), 1,21 (6H, brs, 25-, 26- og 27 -metylenprotoner), 1,62 (2H, s, 24 - metylenprotoner), 2,10 - 2,30 (4H, m, 18 - og 23 -metylengrupper), 5,50 - 6,00 (4H, s + dd, s at 5,67 for 5 - metylenprotoner, dd for 17 -metylenprotoner), 7,80 (1H, s, 14 - H), 7,99 (1H, s, 10 - H), 8,23 (2H, s, 9 - H og 11 - H), 9,24 (1H, s, 7 - H); ^{13}C NMR(TFA): 8,63 (C19), 14,99 (C28), 24,66 (C27), 27,14 (C26), 31,07 (C24), 33,68 (C25), 34,29 (C18), 36,45 (C23), 54,34 (C5), 69,98 (C17), 79,50 (C20), 106,97, 114,39, 118,55, 127,11, 132,41, 133,79, 134,55, 140,46, 141,11, 142,00, 145,79, 148,14, 150,62, 153,00 (C2, C3, C6 - C16, C16a), 180,57, 193,10 (C21, C22); masse m/e (relativ intensitet): 461 [$(M+H)^+$, 100%], 331 [(M- $C_6H_{13}COO$), 20%], 317 [(M - $C_6H_{13}COO$ - CH_3 + H), 10%], 303 [(M- $C_6H_{13}COO$ - CO), 15%], 287 [(M - $C_6H_{13}COO$ - CO_2), 8%], 273 (2%), 261 (2%).

EKSEMPEL 5--Camptothecin 20 - O – nonanoat

Til 40 ml metylenklorid i en 100 ml rundkolbe ble det tilsatt 5 ml nonanoylklorid og 2 g utgangs-camptothecin. Blandingen ble omrørt under tilbakeløp i 48 t. Etter at løsningsmidlet var avdampet med en rotasjonsfordamper, ble residuet kromatografisk separert med metylenklorid - THF som eluent. Tittelforbindelsen, 169 mg, ble oppnådd som et lyst gult pulver, utbytte 6%, Sm.p. 180^{0}C. ^{1}H NMR i $CDCl_3$: 0,84 (3H, t, J = 6,60 Hz, 30 -metylprotoner), 1,02 (3H, t, J = 7,69 Hz, 19 - metylprotoner), 1,20 - 1,80 (12H, m, 24 - 29 metylenprotoner), 2,10 - 2,38 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 2,40 - 2,60 (2H, m, 23 -metylenprotoner), 5,33 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,40 - 5,80 (2H, dd, J = 17. 22, 17,22 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,26 (1H, s, 14 - H), 7,71 (1H, t, J = 8,06 Hz, 10 - H), 7,88 (1H, t, J = 8,43Hz, 11 - H), 7,99 (1H, d, J=7,33 Hz, 9-H), 8,26 (1H, d, J = 8,79 Hz, 12-H), 8,44 (1H, s, 7 - H); ^{1}HNMR i TFA: 0,96 (3H, s, 30 - metylprotoner), 1,24 (3H, s, 19 - metylprotoner), 1,38 (10H, brs, 25 - 29 - metylenprotoner), 1,87 (2H, m, 24 -

metylenprotoner), 2,40 - 2,90 (4H, m, 18 - og 23 - metylenprotoner), 5,74 - 6,07 (4H, s + dd, s at 5,91 for 5 - metylenprotoner, dd med J = 17,90, 18,21 Hz for 17 - metylenprotoner), 8,05 (IH, s, 14 - 11), 8,24 (1H, t, 10 -H), 8,48 (2H, m, 9 -H og 11-11), 8,57(1H, d, 12-H), 9,48 (1H, s, 7-11); ^{13}C NMR (TFA): 4,99 (C30), 11,45 (C19), 21,17 (C29), 23,53 (C28), 27,82 (C24, C26 - 27), 30,52 (C25), 30,63 (C18), 32,80 (C23), 103,28, 110,73, 114,91, 123,47, 128,79, 128,90, 130,14, 130,93, 136,84, 137,46, 138,33, 142,17, 144,47, 146,94 (C2, C3, C6 - C16, Cl6a), 169,98, 176,92 (C21, C22); masse m/e (relativ intensitet): 489 [$(M+H)^+$, 100%], 33 1[(M - $C_8H_{17}COO$, 23%], 317 [($MC_8H_{17}COO$ - CH_3 + 11), 13%], 303 [(M- $C_8H_{17}COO$ - CO), 17%], 287 [(M- $C_2H_{17}COO$ - CO_2), 8%], 273 (3%), 216 (2%).

EKSEMPEL 6--Camptothecin 20 - O crotonat

Crotonsyreanhydrid (40 ml) og pyridin (30 ml) ble blandet i en 100 ml rundkolbe. Til denne løsning ble utgangs-camptothecin (8 g) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved 90 $\pm$ 10 ^{0}C i 15 t. Etter avkjøling til romtemperatur ble råproduktet utfelt i 1000 ml petroleter og samlet ved filtrering. Etter kolonnekromatografi ble forbindelsen (3 g) oppnådd, utbytte 31%, Sm.p. 218 - 220^{0}C (deformert ved 155^{0}C). ^1H NMR($CDCl_3$): 1,00 (3H, t, J= 7,51 Hz, 19 - metylprotoner), 1,94 (3H, dd, $J_{H25\ H24}$=6,96HZ, $J_{H25\ -\ H23}$= 1,89Hz, 25 -metylprotoner), 2,15 - 2,35 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 5,28 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,38 - 5,74 (2H, dd, J = 17,22, 17,22 Hz, 17 -metylenprotoner), 5,99 (1H, d, J = 13,92 Hz, 23 - H), 7,05 - 7,14 (1H, dq, $J_{H24\ -\ H23}$ = 15,38 Hz, $J_{H24\ -\ H25}$ = 6,96 Hz, 24 - H), 7,24 (1H, s, 14 - H), 7,67 (IH, t, J = 6,96 Hz, 10-H), 7,83 (1H, t, J = 6,96Hz, 11 -H), 7,94 (1H, d, J = 7,70 Hz, 9-H), 8,21 (IH, d, J = 8,43 Hz, 12-H), 8,39 (1H, s, 7 - H); masse m/e (relativ intensitet): 416 (M^+, 20%), 330 [(M - CH_3CH=CHCOOH), 100%], 315 [(M- CH_3CH=CHCOOH - CH_3), 40%], 302 [(M- CH_3CH=CHCOOH - CO), 73%], 287 [(M- CH_3CH=CHCOOH - CO_2 + 11), 30%], 274 (10%), 259 (9%), 246 (9%), 234 (3%), 218 (5%), 205 (4%), 191(3%); nøyaktig masse: funnet 416,137, $C_{24}H_{20}N_2O_5$ beregnet 416,137.

EKSEMPEL 7--Camptothecin 20 - O - 2', 3' - epoksy - butyrat

Til 50 ml benzen i en 100 ml rundkolbe ble tilsatt 160 mg av utgangsforbindelsen fra eksempel 6 og 150 mg m - klorperoksybenzosyre (57 - 86%, Aldrich

Chemical Co., Milwaukee, WI). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i en uke. Oppløsningsmidlet ble fjernet med en rotasjonsfordamper. Resten ble kromatografisk separert. Forbindelsen (120 mg) ble oppnådd som hvitt pulver, utbytte 72%, Sm.p.: forbindelsen deformertes ved 175 ^{0}C og spaltet ved 210 - 213 ^{0}C. ^{1}H NMR ($CDC1_3$): 0,99 (3H, t, J= 7,51 Hz, 19 - metylprotoner), ,90 - 1,94 (3H, dd, $J_{H25-H24}$= 6,96Hz, $J_{H25-H23}$ = 1,84Hz, 25-metylprotoner), 2,07-2,33 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 5,30 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,38 - 5,72 (2H, dd, J = 17,59, 17,95 Hz, 17 - metylenprotoner), 5,95 - 6,02 (lH, dd, $J_{H23-H24}$ = 15,75 Hz, $J_{H23-H25}$ = 1,83 Hz, 23 -H), 7,04 - 7,12 (1H, dq, $J_{H24-H25}$ = 6,59 Hz, $J_{H24-H23}$ = 15,38 Hz, 24 - H), 7,22 (1H, s, 14 - H), 7,75 - 8,01 (4H, m, 9 - 12 aromatiske protoner), 8,78 (1H, d, J = 8,06 Hz, 7 - H); masse m/e (relativ intensitet): 432 (M^+, 28%), 416 [(M- O), 12%], 346 [(M- $C_4H_6O_2$), 100%], 331 [(M- $C_4H_5O_3$), 53%], 318 [(M- $C_4H_6O_2$ - CO), 75%], 303 [(M- $C_4H_5O_3$ - CO), 54%], 287 [(M- $C_4H_5O_3$ - CO_2), 27%], 275 (15%), 259 (7%), 246 (8%), 231 (5%), 218 (8%), 205 (10%), 191 (5%); nøyaktig masse: funnet 432,132, $C_{24}H_{20}N_2O_6$ beregnet 432,132.

EKSEMPEL 8--9 - Nitrocamptothecin 20 - O - acetat

Eddiksyreanhydrid (3 ml) og pyridin (2 ml) ble blandet i en 50 ml rundkolbe hvor 140 mg 9 - nitrocamptothecin var plassert. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 t. Blandingen ble deretter separert ved kromatotron. Tittelforbindelsen, 70 mg, ble oppnådd som et gult pulver, utbytte 45%, Sm.p. 195 ^{0}C (deformerte ved 165 ^{0}C). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 1,02 (3H, t, J = 7,51 Hz, 19 - metylprotoner), 2,10 - 2,40 (5H, s + m, s at 2,26 for 23 - metylprotoner, m for 18 - metylenprotoner), 5,40 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,41 - 5,75 (2H, dd, J = 17,59, 17,95 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,23 (1H, s, 14 - H), 7,96 (1H, t, J = 6,96 Hz, 11 -H), 8,53 (1H, d, J 10,99 Hz, 10 - H), 8,58 (1H, d, J = 9,98 Hz, 12 - H), 9,31 (1H, s, 7 - H); masse m/e (relativ intensitet): 435 (M^+, 25%), 375 [(M- CH_3COOH), 100%], 360 [(MCH_3COOH - CH_3), 40%], 347 [(M- CH_3COOH - CO), 87%], 332 [(M- CH_3COOH - CO -CH_3), 37%], 319 (13%), 302 (11%), 291 (10%), 286 (11%), 274 (10%), 258 (4%), 246 (5%), 216 (8%); nøyaktig masse: funnet 435,107, $C_{22}H_{17}N_3O_7$ beregnet 435. 107.

EKSEMPEL 9--9 - Nitrocamptothecin - 20 - O - propionat

Ved anvendelse av 6 ml propionsyreanhydrid, 5 ml pyridin og 600 mg utgangs-9-nitrocamptothecin ble reaksjonen utført på samme måte som i Eksempel 8. Etter reaksjonen fikk råproduktet felles ut fra 200 ml petroleter, ble samlet ved filtrering, separert ved kolonnekromatografi og renset ved gjenutfelling fra 200 ml petroleter. Den rene forbindelse (500 mg) ble oppnådd som et gult pulver, utbytte 73%, Sm.p. 163 ^{0}C (deformerte ved 155 ^{0}C). ^{1}H NMR($CDCl_3$): 0,99 (3H, t, J 7,51 Hz, 19 - metylprotoner), 1,18 (3H, t, J= 7,46 Hz, 24 - metylprotoner), 2,10 - 2,30 (2H, m, 18- metylenprotoner), 2,52 - 2,70 (2H, m, 23 -metylenprotoner), 5,37 (2H, s, 5 - methylen protoner), 5,39 - 5,73 (2H, dd, J = 17,58, 17,58 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,22 (1H, s, 14 - H), 7,93 (1H, t, J = 8,06 Hz, 11 - H), 8,50 (1H, d, J = 10,60 Hz, 10 - H), 8,54 (1H, d, J = 8,43 Hz, 12 - H), 9,28 (1H, s, 7 - H); masse m/e (relativ intensitet): 449 (M^+, 28%), 375 [(M- C_2H_5COOH), 100%], 360 [(M - C_2H_5COOH - CH_3), 35%], 347 [(M- C_2H_5COOH - CO), 82%], 332 [(M - C_2H_5COOH - CO - CH_3), 26%], 319 (9%), 302 (8%), 291(7%), 274 (7%), 258 (2%), 245 (2%), 216 (2%); nøyaktig masse: funnet 449,122, $C_{23}H_{19}N_3O_7$ beregnet 449. 122.butyrat.

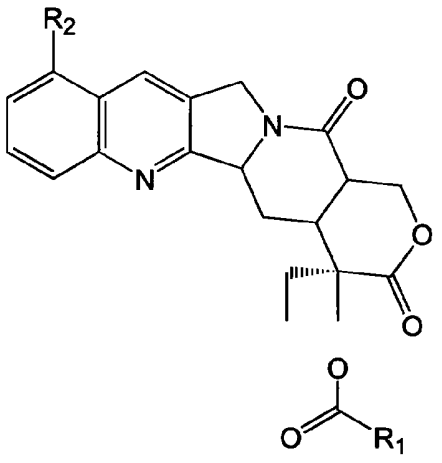
EKSEMPEL 10--9 - Nitrocamptothecin 20 - O - butyrat

Ved anvendelse av 2 ml smørsyreanhydrid, 2 ml pyridin og 60 mg utgangs-9 – nitrocamptothecin var fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen den samme som Eksempel 8. Tittelforbindelsen (40 mg) ble oppnådd som et gult pulver, utbytte 56%, Sm.p. 182 ^{0}C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 0,98 (6H, m, 19 - og 25 - metylgrupper), 1,65 - 1,70 (2H, m, 24 - metylenprotoner), 2,10 - 2,40 (2H, m, 18 - metylenprotoner), 2,41 - 2,60 (2H, m, 23 - metylenprotoner), 5,36 (2H, s, 5 - metylenprotoner), 5,38 - 5,72 (2H, dd, J = 17,59, 17. 96 Hz, 17 - metylenprotoner), 7,22 (1H, s, 14 -H), 7,92 (1H, t, J = 7,52 Hz, 11 - H), 8,49 (1H, d, J = 10,80 Hz, 10 - H), 8,53 (1H, d, J = 9,53 Hz, 12 - H), 9,27 (1H, s, 7 - H); masse m/e (relativ intensitet): 463 (M+, 14%), 375 [(MC_3H_7COOH), 100%], 360 [(M- C_3H_7COOH - CH_3), 32%], 347 [(M - C_3H_7COOH - CO), 78%], 332 [(M- C_3H_7COOH - CO - CH_3), 25%], 319 (9%), 302 (8%), 291(7%), 274 (7%), 258 (2%), 245 (3%), 216 (5%); nøyaktig masse: funnet 463,137, $C_{24}H_2LN_3O_7$ beregnet 463,138.

Camptothecin-derivatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt til en pasient som lider av kreft med en doseseringsgrad som gir en dose av camptothecin fra omtrent 1 til 20 mg / kg legemsvekt. Forbindelsene kan administreres i en rekkefølge av doser, f.eks., én dose hver tredje uke. Terapi kan gjentas inntil tydelig sykdomsprogresjon har opphørt.

PATENTKRAV

1. Forbindelse k a r a k t e r i s e r t v e d formel (I):



(I)

hvor R_1 er en C_2-C_4-alkylgruppe, en C_6-C_{15} alkylgruppe, en C_3-C_8-cykloalkylgruppe, en C_2-C_{15} alkenylgruppe eller en C_2-C_{15}-epoksygruppe når R_2 er H; og R_1 er en C_1-C_{15} alkylgruppe, en C_3-C_8-cykloalkylgruppe, en C_2-C_{15} alkenylgruppe eller en C_2-C_{15}-epoksygruppe når R_2 er NO_2.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er en lineær C_2-C_4-alkylgruppe eller en C_6-C_{15} alkylgruppe når R_2 er H, og R_1 er en lineær C_1-C_{15} alkylgruppe når R_2 er NO_2.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er en lineær C_2-C_{15} alkenylgruppe.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_1 er en C_2-C_{15}-epoksygruppe.

5. Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_2 er H.

6. Forbindelse ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R_2 er NO_2.

7. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R_2 er H.

8. Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at R_2 er NO_2.

9. Forbindelse ifølge krav 4, karakterisert ved at R_2 er H.

10. Forbindelse ifølge krav 4, karakterisert ved at R_2 er NO_2.

11. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at R_1 er en lineær etyl-, propyl-, butyl-, heksyl- eller oktylgruppe og R_2 er H.

12. Forbindelse ifølge krav 11, karakterisert ved at R_1 er etyl.

13. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at R_1 er en lineær metyl-, etyl- eller propylgruppe og R_2 er NO_2.

14. Forbindelse ifølge krav 13, karakterisert ved at R_1 er etyl.

15. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R_1 er en C_3-C_8-cykloalkylgruppe.

16. Forbindelse ifølge krav 15, karakterisert ved at R_2 er H.

17. Forbindelse ifølge krav 15, karakterisert ved at R_2 er NO_2.

18. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1-17 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av kreft.

FIG. 1 MUSE CPT PLASMANIVÅER

2 MG/KG, I.S.

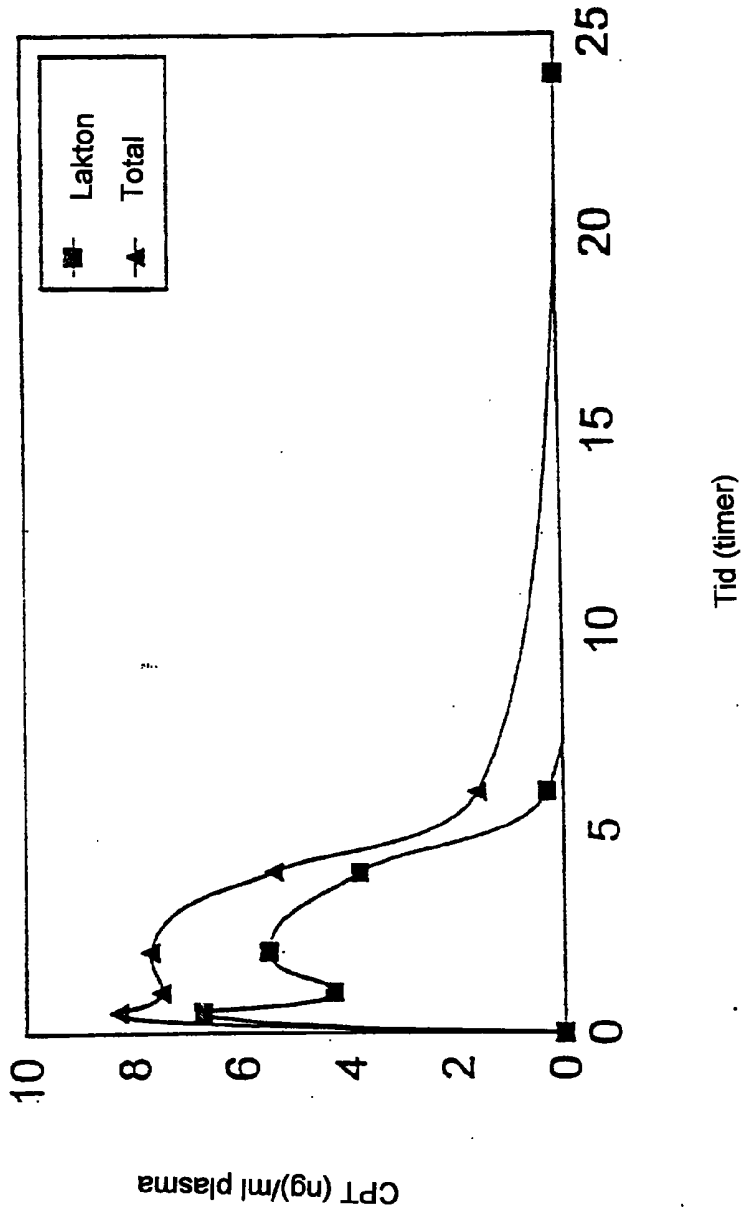


FIG. 2 HUMAN CPT PLASMANIVÅER

4 MG, P.O.

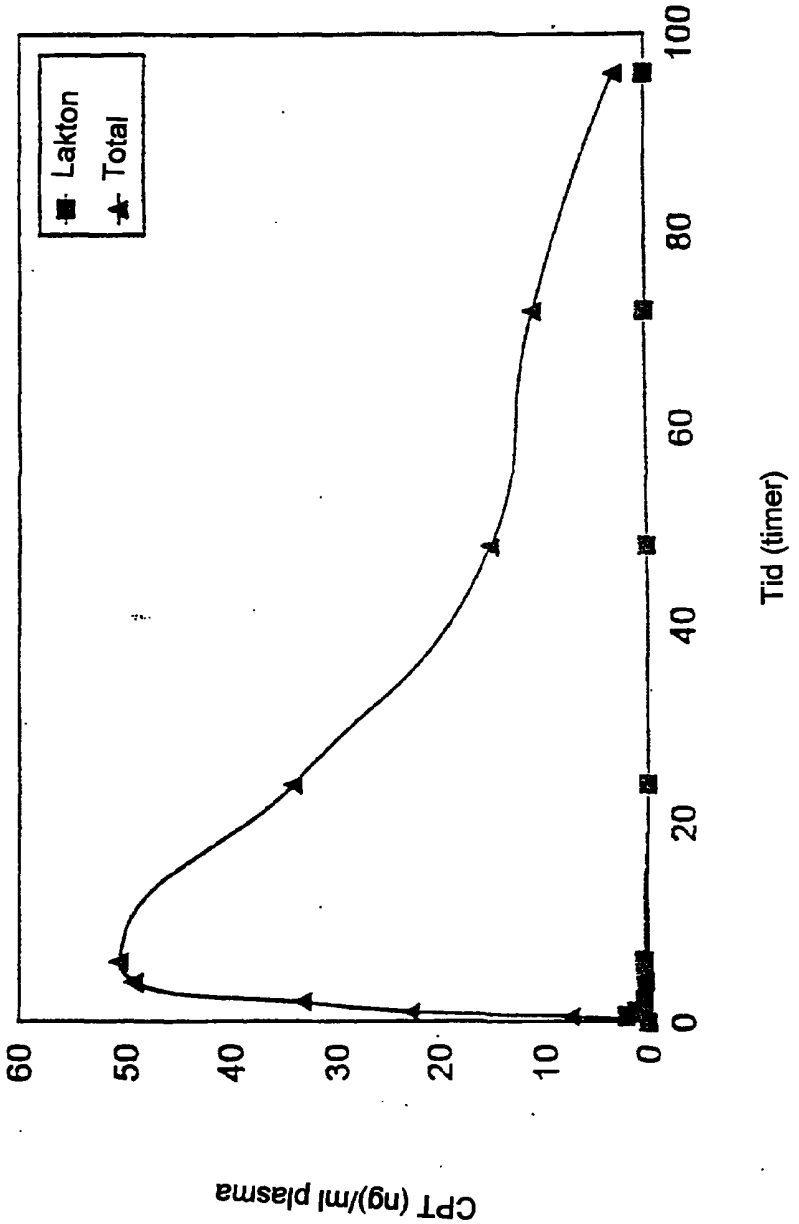


Fig. 3 MUSE 9-NC PLASMANIVÅER DAG 1

1 MG/KG, I.S.

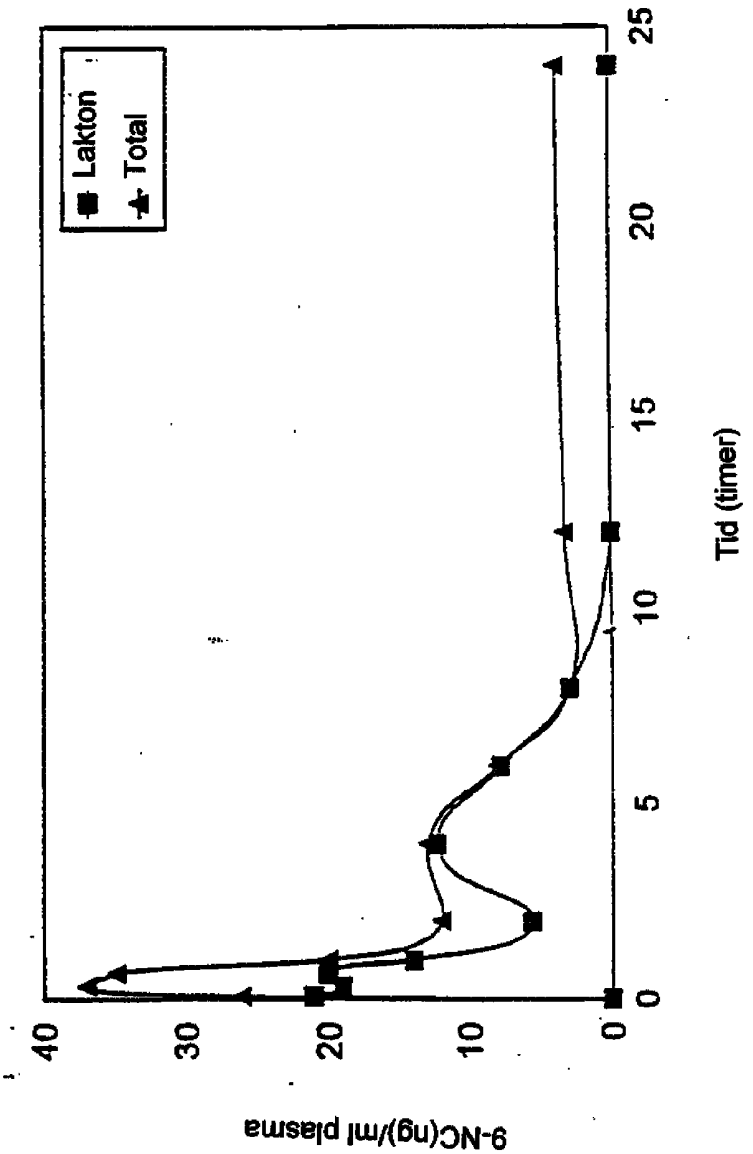


Fig. 4 MEEK PLASMANIVÅER

9 - NC

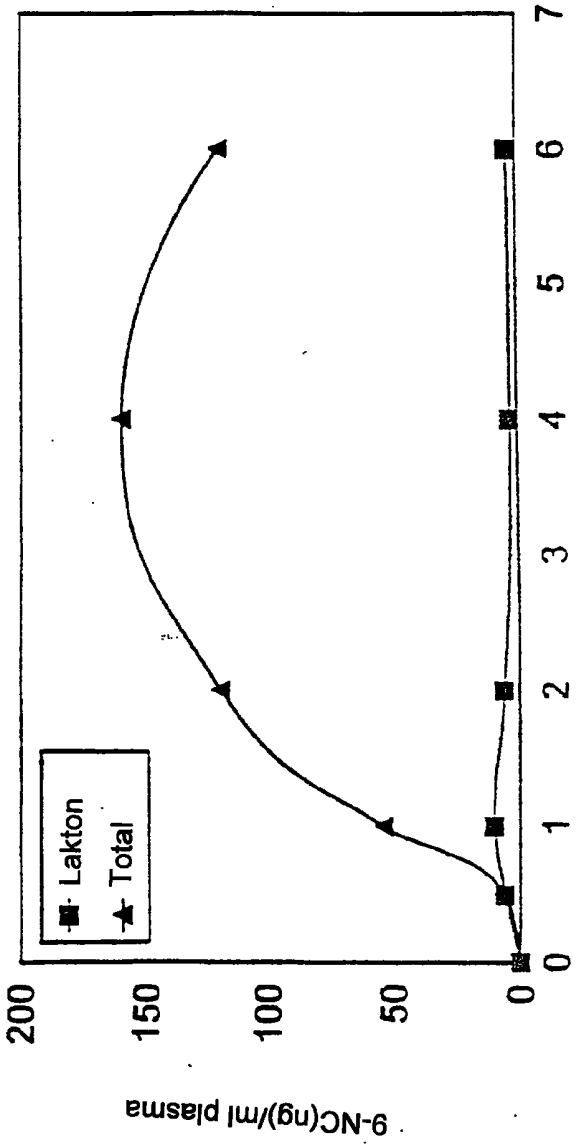


Fig. 5 MOORE PLASMANIVÅER

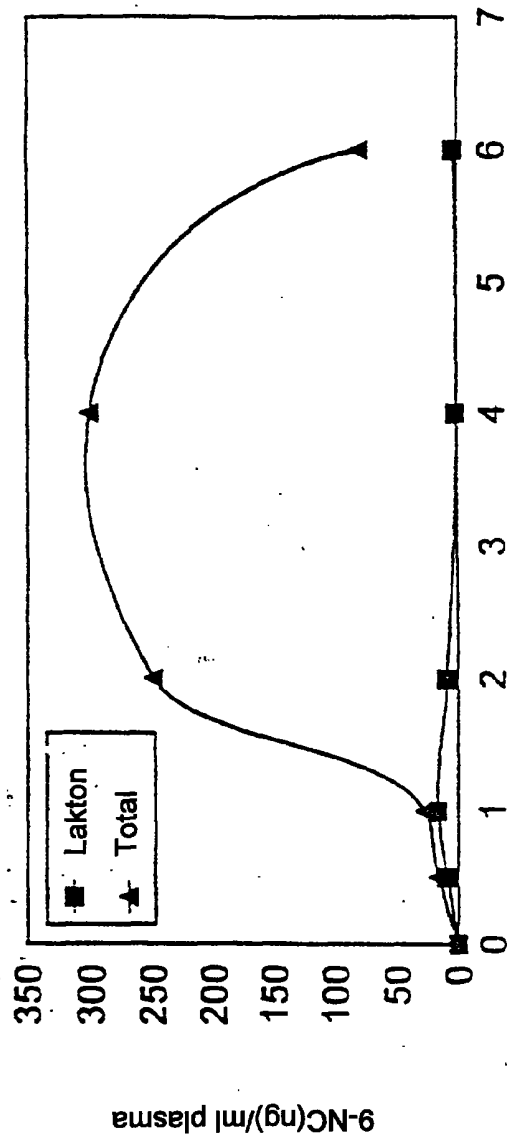


Fig. 6 AKTIVITET AV PRODRUG 2 MOT MENNESKEBRYST-CARCINOMA

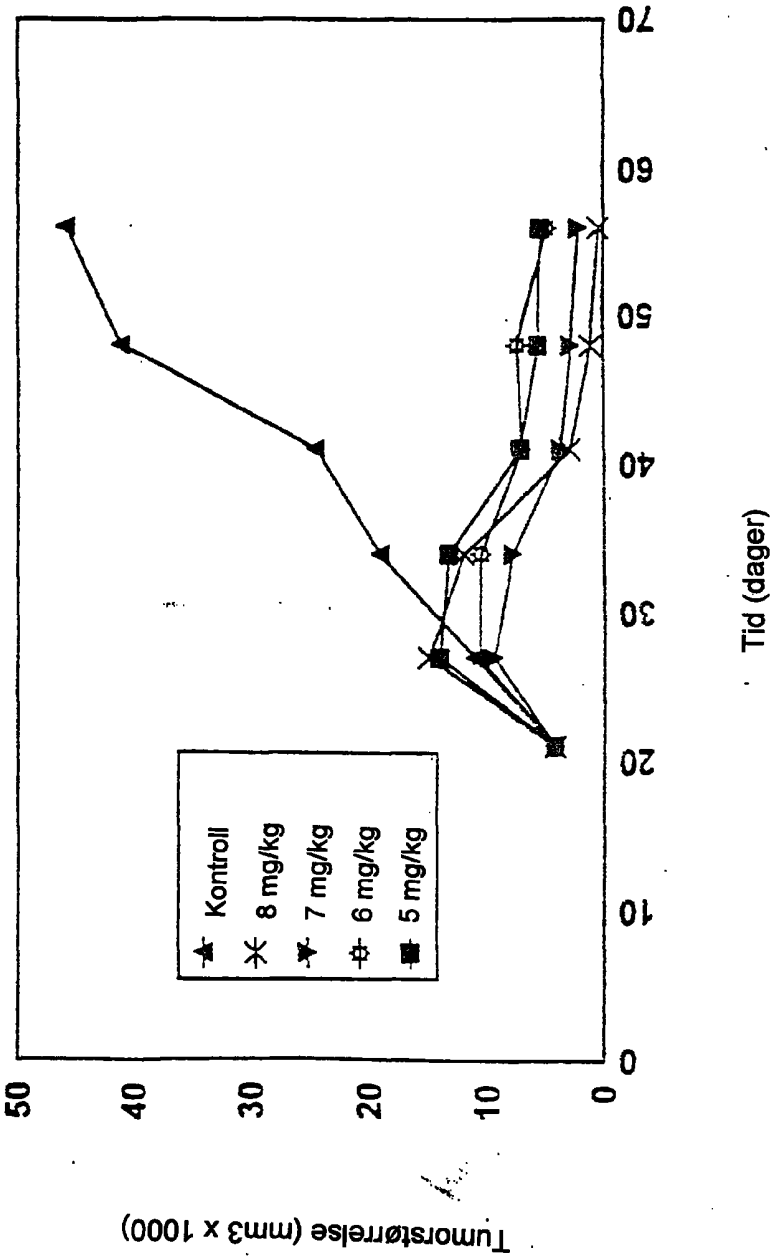


Fig. 7 PRODRUG 2 I MENNESKEPLASMA

4 MG, P.O.

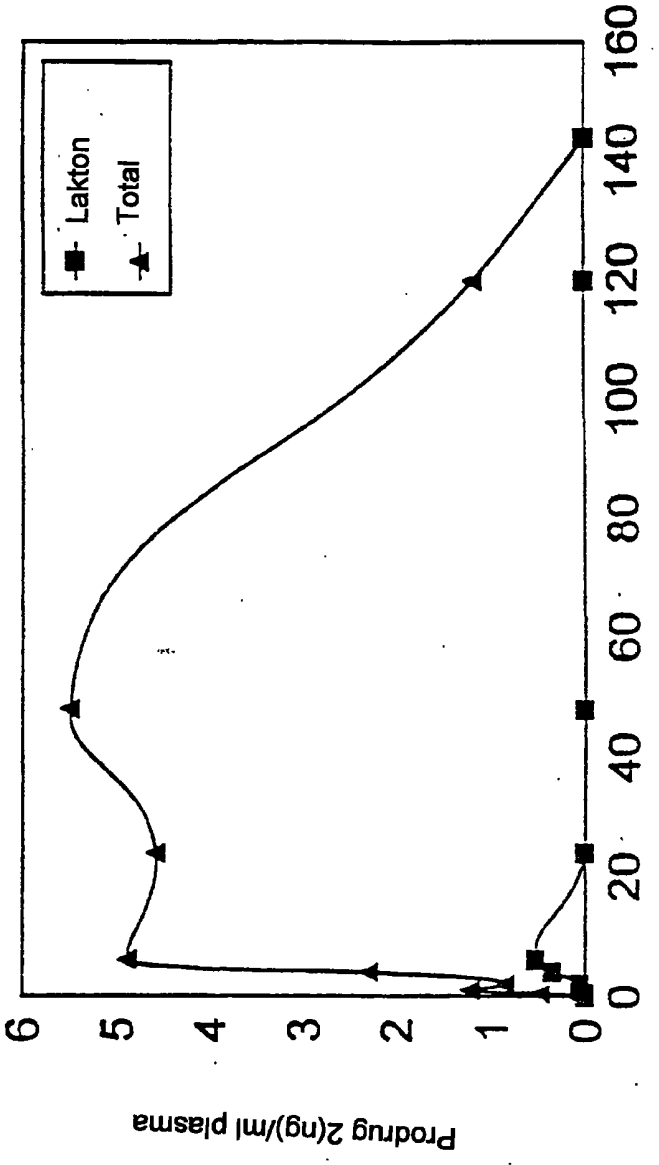


Fig. 8 PRODRUG 11 I MENNESKEPLASMA

10 MG, P.O.

