



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 233 844 A5

4(51) C 07 D 487/04

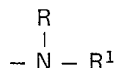
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 259 885 6
(31) 464612(22) 06.02.84
(32) 07.02.83(44) 12.03.86
(33) US(71) siehe (73)
(72) Remers, William A., US
(73) University Patents INC, Norwalk, Connecticut, US

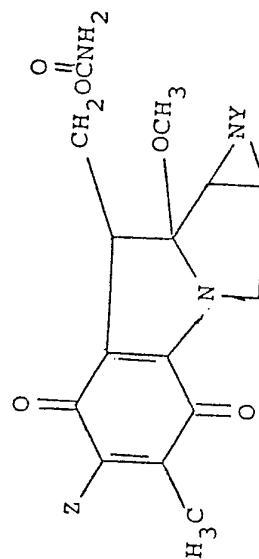
(54) Verfahren zur Herstellung von Mitomycin-analogen Verbindungen

(57) Beschrieben werden neue Verfahren zur Behandlung neoplastischer Krankheitszustände bei Tieren, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel IIIa, in der Y Wasserstoff oder ein niederes Alkyl bezeichnet und Z einen hydroxy-substituierten 1-Pyrrolidiny-Rest, oder einen durch niederes Alkyl substituierten Piperidyl-Rest oder einen 1-Piperaziny-Rest oder einen durch Acetamino, Acetyl-Carbamido, Cyano, Carboxy-nieder-alkyl-amino, Di-niederalkoxy, Nitro, Sulfamyl oder Niederalkyl substituierten Anilino-Rest oder einen Rest der Formel



bezeichnet, in der R für Wasserstoff oder niederes Alkyl und R¹ für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest ausgewählt aus der aus amino-substituiertem Triazolyl, niederalkyl-substituiertem Isothiazolyl, Benzothiazolyl sowie nitro- und halogenosubstituierten Derivaten des Benzothiazolyls bestehenden Gruppe stehen oder R¹ einen substituierten niederen Alkyl-Rest ausgewählt aus der aus Amino-Niederalkyl, Niederalkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkoxyniederalkyl, Imidazolyl-niederalkyl, nitrosubstituiertem Imidazolyl-niederalkyl, Mono- und Di-hydroxyphenyl-niederalkyl, nitrosubstituiertem Pyridylamino-niederalkyl, Piperaziny-niederalkyl und Pyridylethyl bestehenden Gruppe, bezeichnet. Formel IIIa

IIIa



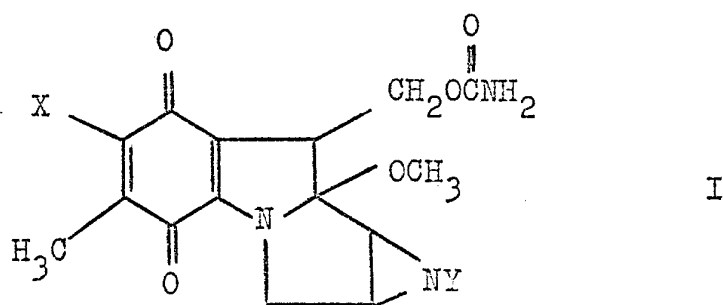
Mitomycin-analoge Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein antibiotische Mitosan-Verbindungen und deren Verwendung bei der Behandlung neoplastischer Krankheitszustände bei Tieren.

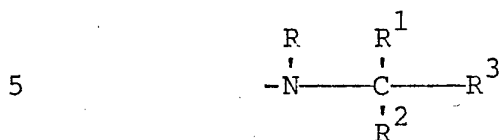
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Vorgeschichte der vorliegenden Erfindung wird auf die US-PS 4 268 676, die gleichzeitig anhängige US-Patentanmeldung Serial No. 206 529, eingereicht am 13. 11. 1980, sowie die gleichzeitig anhängige US-Patentanmeldung Serial No. 264 187, eingereicht am 15. 05. 1981, (DE-OS 3 217 769) verwiesen. In der US-PS 4 268 676 und der gleichzeitig anhängigen US-Patentanmeldung Serial No. 206 529 finden sich Ausführungen zur derzeitigen Suche nach neuen und geeigneten, den Mitomycinen strukturverwandten Verbindungen, die antibiotische Wirksamkeit besitzen, geringe Toxizität aufweisen und in beträchtlichem Umfang Antitumor-Wirksamkeit bei Tieren entfalten. In den genannten Anmeldungen werden insbesondere neue Verbindungen der Formel I



offenbart, in der

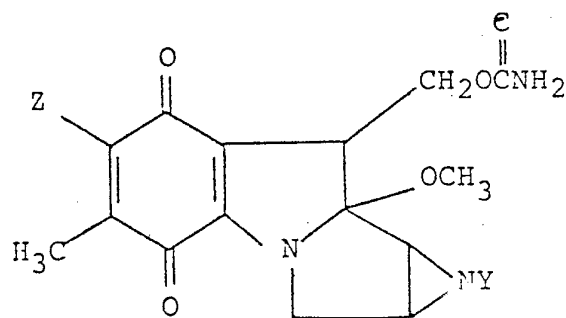
Y Wasserstoff oder niederes Alkyl bezeichnet und
X einen Thiazolamino-Rest, einen Furfurylamino-Rest
oder einen Rest der Formel



bezeichnet, worin

R, R¹ und R² gleich oder voneinander verschieden
sind und aus der aus Wasserstoff und niederm
10 Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind und
R³ ausgewählt ist aus der aus niederm Alkenyl,
halogeno-niederm Alkenyl, niederm Alkinyl,
niederm Alkoxycarbonyl, Thienyl, Formamyl,
Tetrahydrofuryl und Benzolsulfonamid beste-
15 henden Gruppe.

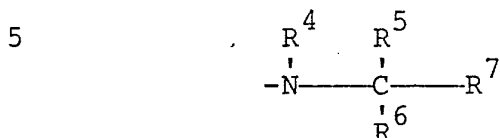
In der US-PS und der genannten Anmeldung werden auch
neuartige Verfahren zur Behandlung neoplastischer
Krankheitszustände bei Tieren offenbart, die dadurch
gekennzeichnet sind, daß eine therapeutisch wirksame
20 Menge einer Verbindung der Formel Ia



Ia

verabreicht wird, in der

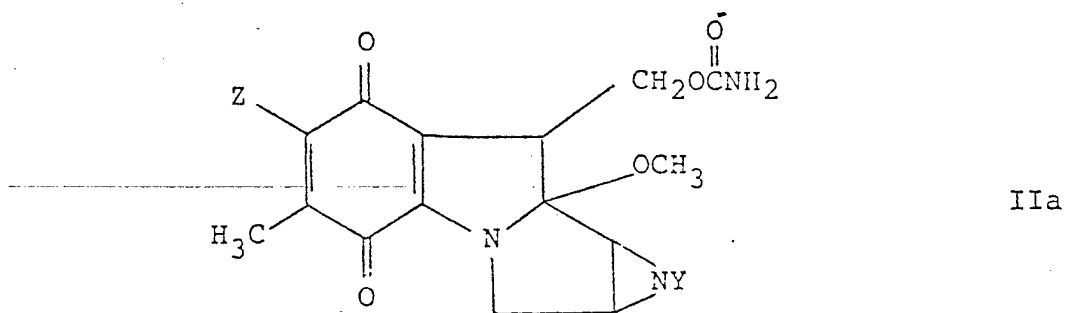
Y Wasserstoff oder niederes Alkyl bezeichnet und
Z einen Thiazolamino-Rest, einen Furfurylamino-Rest,
einen Cyclopropylamino-Rest, einen Pyridylamino-
Rest oder einen Rest der Formel



bezeichnet, worin

R^4 , R^5 und R^6 gleich oder voneinander verschieden
sind und aus der aus Wasserstoff und niederem
Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt sind und
10 R^7 ausgewählt ist aus der aus niederem Alkenyl,
halogeno-niederem Alkenyl, niederem Alkinyl,
niederem Alkoxycarbonyl, halogeno-niederem
Alkyl, hydroxy-niederem Alkyl, Pyridyl,
15 Thienyl, Formamyl, Tetrahydrofuryl, Benzyl
und Benzolsulfonamid bestehenden Gruppe.

Die gleichzeitig anhängige US-Patentanmeldung Serial
No. 264 187 offenbart weitere Verbindungen mit einem
beträchtlichen Grad von Antitumor-Aktivität bei Tieren,
20 die der Formel IIa entsprechen



in der

Y Wasserstoff oder ein niederes Alkyl bezeichnet und

- Z einen durch ein niederes Alkoxy substituierten Chinolinylamino-Rest, einen Cyano-substituierten Pyrazolylamino-Rest oder einen durch niederes Alkyl mono- oder disubstituierten Thiazolamino-
- 5 Rest, oder
- einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest ausgewählt aus der aus 1-Pyrrolinyl, 1-Indolinyl, N-Thiazolidinyl, N-Morpholinyl, 1-Piperazinyl und N-Thiomorpholinyl-Resten bestehenden Gruppe, oder
- 10 einen durch Cyano, Phenyl, Carboxamido oder niederes Alkoxy-carbonyl substituierten 1-Aziridinyl-Rest, oder
- einen durch niederes Alkyl, Formyl oder Acetylphenyl substituierten 1-Piperazinyl-Rest, oder
- 15 einen durch Hydroxy oder Piperidyl substituierten 1-Piperidyl-Rest, oder
- einen durch niederes Alkoxy, Amino oder Halogen substituierten Pyridylamino-Rest, oder
- einen durch Carboxamido, Mercapto oder Methylendioxy substituierten Anilin-Rest, oder
- 20 einen Rest der Formel
$$\begin{array}{c} R \\ | \\ -N-R' \end{array}$$
- in der
- R für Wasserstoff oder niederes Alkyl und
- 25 R' für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest ausgewählt aus der aus Chinuclidinyl, Pyrazolyl, 1-Triazolyl, Isochinolinyl, Indazolyl, Benzoxazolyl, Thiadiazolyl und Benzothiadiazolyl sowie deren durch niederes
- 30 Alkyl und Halogen substituierten Derivaten bestehenden Gruppe, oder einen Butyrolactonyl-Rest, oder einen Adamantyl-Rest, oder einen durch Mono-Niederalkoxy substituierten Phenyl-Rest oder einen substituierten

niederen Alkyl-Rest ausgewählt aus der aus Mercapto-Niederalkyl, Carboxy-Niederalkyl, Mono-, Di- oder Tri-niederes Alkoxy-Niederalkyl, niederes Alkylthio-Niederalkyl und dessen durch niederes Alkoxycarbonyl substituierten Derivaten, Cyano-Niederalkyl, Mono-, Di- oder Tri-niederes Alkoxyphenyl-Niederalkyl, Phenylcyclo-Niederalkyl, 1-Pyrrolidiny-Niederalkyl, N-niederes Alkyl-pyrrolidiny-Niederalkyl, N-Morpholinyl-Niederalkyl und Niederdialkylamino-niederalkyl bestehenden Gruppe, stehen, bezeichnet.

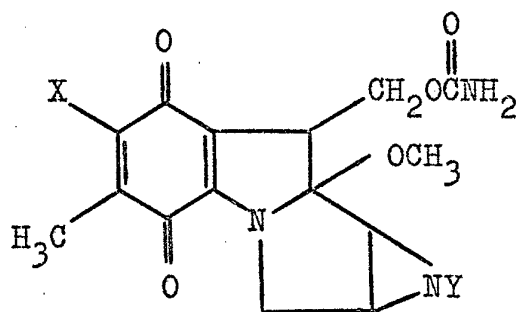
Im Zusammenhang mit dem Hintergrund der vorliegenden Erfindung stehen auch die folgenden US-PS 3 332 944, 3 410 867, 4 231 936, 3 429 894, 4 268 676, 3 450 705 und 3 514 452 sowie die Veröffentlichung von Imai et al., Gann 71, S. 560-562 (1980).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer, den Mitomycinen strukturverwandter Verbindungen, die antibiotische Wirksamkeit besitzen, geringe Toxizität aufweisen und beträchtliche Antitumor-Wirksamkeit aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden. Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der Formel III



III

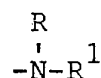
zur Verfügung gestellt, in der

- Y Wasserstoff oder ein niederes Alkyl bezeichnet und
X einen hydroxy-substituierten 1-PyrrolidinyI-Rest
oder

einen durch niederes Alkyl substituierten Piperi-
dyl-Rest oder

einen durch Acetamino, Acetyl, Carbamido, Cyano,
Carboxy-niederalkyl-amino, Di-niederalkoxy, Nitro
oder Sulfamyl substituierten Anilino-Rest oder

einen Rest der Formel

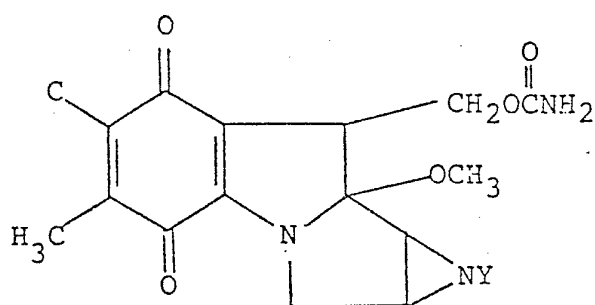


bezeichnet, in der

R für Wasserstoff oder niederes Alkyl und

10 R¹ für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen
Rest ausgewählt aus der aus amino-substitu-
iertem Triazolyl, niederalkyl-substituiertem
Isothiazolyl, Benzothiazolyl sowie nitro- und
halogenosubstituierten Derivaten des Benzo-
thiazolyls bestehenden Gruppe stehen oder
15 R¹ einen substituierten niederen Alkyl-Rest aus-
gewählt aus der aus Amino-Niederalkyl, Nie-
deralkylamino-niederalkyl, Hydroxynieder-
alkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkoxy-
20 niederalkyl, Imidazolyl-niederalkyl, nitro-
substituiertem Imidazolyl-niederalkyl, Mono-
und Di-hydroxyphenyl-niederalkyl, nitrosub-
stituiertem Pyridylamino-niederalkyl und
Piperazinyl-niederalkyl bestehenden Gruppe,
25 bezeichnet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin
neue Verfahren zur Behandlung eines neoplastischen
Krankheitszustandes bei einem Tier, die dadurch gekenn-
zeichnet sind, daß einem an einer solchen Erkrankung
30 leidenden Tier eine therapeutisch wirksame Menge einer
Verbindung der Formel IIIa



IIIa

verabreicht wird, in der

Y Wasserstoff oder ein niederes Alkyl bezeichnet und

Z einen hydroxy-substituierten 1-Pyrrolidinyl-Rest,
oder

einen durch niederes Alkyl substituierten Piperi-
dyl-Rest oder

einen 1-Piperazinyl-Rest oder einen durch Acet-
amino, Acetyl, Carbamido, Cyano, Carboxy-nieder-
alkyl-amino, Di-niederalkoxy, Nitro, Sulfamyl oder
Niederalkyl substituierten Anilino-Rest oder

einen Rest der Formel

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}^1 \end{array}$$

bezeichnet, in der

R für Wasserstoff oder niederes Alkyl und

R¹ für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen
Rest ausgewählt aus der aus amino-substitu-
iertem Triazolyl, niederalkyl-substituiertem
Isothiazolyl, Benzothiazolyl sowie nitro- und
halogenosubstituierten Derivaten des Benzo-
thiazolyls bestehenden Gruppe stehen oder

R¹ einen substituierten niederen Alkyl-Rest aus-
gewählt aus der aus Amino-Niederalkyl, Nie-
deralkylamino-niederalkyl, Hydroxynieder-
alkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkoxy-
niederalkyl, Imidazolyl-niederalkyl, nitro-

5 substituiertem Imidazolyl-niederalkyl, Mono-
 und Di-hydroxyphenyl-niederalkyl, nitrosub-
 stituiertem Pyridylamino-niederalkyl, Piper-
 azinyl-niederalkyl und Pyridylethyl bestehen-
 den Gruppe, bezeichnet.

10 Sofern nicht anders angegeben bezeichnet der Begriff
 "nieder" wie er in Verbindung mit "Alkyl"-Resten ver-
 wendet wird, geradkettige oder kettenverzweigte Reste
 mit einem bis sechs Kohlenstoff-Atomen. So benennt und
 umfaßt "niederes Alkyl" Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Bu-
 tyl-, Pentyl- und Hexyl-Reste sowie Isopropyl-Reste,
 t-Butyl-Reste und dergleichen. In ähnlicher Weise be-
 zeichnet der Begriff "nieder" in Verbindung mit "Alk-
 oxy" einen Rest mit einem bis sechs Kohlenstoff-Atomen.

15 Es wird ersichtlich, daß die Verbindungen der Formel
 III in ihrer Gesamtheit durch die Einzelangaben zu For-
 mel IIIa erfaßt werden. Anders ausgedrückt sind sämtli-
 che neuen antibiotischen Mitomycin-Derivate der Formel
 III für die Praxis der neuen antineoplastischen thera-
20 peutischen Verfahren, die sich auf die Verabreichung
 von Verbindungen der Formel IIIa stützen, von Wert.

25 Mitomycin-Derivate gemäß der vorliegenden Erfindung
 werden durch Umsetzung von Mitomycin A mit passend aus-
 gewählten Amin-Verbindungen hergestellt. Die N-Alkyl-
 mitomycin- (z.B. N-Methylmitomycin-) Derivate werden in
 ähnlicher Weise durch Umsetzung ausgewählter Amine mit
 N-Alkylmitomycin A, das aus Mitomycin C hergestellt
 wurde, hergestellt, z.B. mit Hilfe der allgemeinen Ver-
 fahren, wie sie von Cheng et al, J.Med.Chem. 20, No. 6,
30 767-770 (1977) beschrieben wurden. Die präparativen

Reaktionen liefern das gewünschte Produkt im allgemeinen in Form eines kristallinen Feststoffs, der in Alkohol leicht löslich ist.

Die therapeutischen Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen die Verabreichung wirksamer Mengen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel IIIa als Wirkstoff, zusammen mit geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln, Adjuvantien und Trägern, an ein Tier, das an einem neoplastischen Krankheitszustand leidet. Die Dosierungseinheiten der Verbindungen bei der Verabreichung gemäß den Verfahren der Erfindung können von etwa 0,001 bis etwa 5,0 mg, vorzugsweise von etwa 0,004 bis 1,0 mg, der Verbindungen betragen. Solche Dosierungseinheiten können in der Weise verabreicht werden, daß eine Tagesdosis, bezogen auf das Körpergewicht des behandelten Tieres, von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,2 bis 51,2 mg/kg verabfolgt wird. In der Praxis der erfindungsgemäßen Verfahren ist die parenterale Verabreichung, insbesondere die intraperitoneale Verabreichung, der bevorzugte Weg.

Weitere Gesichtspunkte und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung deutlich.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Die folgenden Beispiele 1 bis 32, die die Herstellung gewisser, derzeit bevorzugter Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung beschreiben, dienen allein der Erläuterung derselben, bedeuten jedoch nicht deren Begrenzung. Wenn nicht anders angegeben, wurden sämtliche Reaktionen ohne Wärmezufuhr bei Raumtemperatur (20 °C) durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben wurde,

umfaßten sämtliche Arbeitsgänge der Dünnschichtchromatographie (TLC) zur Prüfung des Fortschreitens der Reaktion die Verwendung einer vorbeschichteten Silicagel-Platte und einer Mischung aus Methanol und Chloroform
5 (2 : 8 Volumenteile) als Entwicklungslösungsmittel.

Beispiel 1

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(-3-hydroxy-1-pyrrolidiny)-azirino- / 2',3':3,4 /pyrrolo/ 1,2-a /indol-4,7-dioncarbam

10 Eine Lösung aus Mitomycin A (50 mg) in 6 ml wasserfreiem Methanol wurde mit 3-Pyrrolidinol (13 mg) unter Stickstoff bei Raumtemperatur behandelt. Wenn die Dünnschicht-Chromatographie an Silicagel (2 : 8 Methanol-Chloroform als Lösungsmittel) ergab, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war, wurde die Mischung fil-
15 triert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel unter Verwendung des gleichen Lösungsmittelsystems gereinigt. Die Arbeitsweise lieferte
20 23 mg (Ausbeute: 40 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 82-85°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten:

NMR (DMSO-d₆, TS) δ -Werte in ppm:
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Signale bei 1,6-2,2 (m, 2), 2,8-3,1
25 (breites s, 5) und 4,0-4,3 (m, 1).

Beispiel 2

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-methylpiperidyl)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 200 mg 3-Methylpiperidin wurden 46 mg (Ausbeute: 55 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 75-88°C (Zers.) und den nachstehenden
- 10 Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS) δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 0,85 (d, 3), 1,10-2,15 (m, 5) und 2,15-3,32 (m, 4).

15

Beispiel 3

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(1-piperazinyl)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 60 mg Mitomycin A und 30 mg wasserfreiem Piperazin wurden 23 mg (Ausbeute: 34 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von mehr als 200°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

25

NMR (DMSO-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 1,9 (breites s, 1) und 2,9 (s, 8).

Beispiel 4

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-
5-methyl-6-/-4-(acetylamino)anilino 7-azirino-
/-2',3':3,4 7pyrrolo/-1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 100 mg
Mitomycin A und überschüssigem 4-(Acetylamino)anilin
wurden 102 mg (Ausbeute: 76 %) des gewünschten Produkts
mit einem Schmelzpunkt von 143-145°C (Zers.) und den
10 nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auf-
treten neuer Peaks bei 2,1 (s, 3), 7,4 (d, 2),
7,6 (s, 1) und 8,9-9,3 (s, 1).

15

Beispiel 5

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-
5-methyl-6-/-3-(acetylamino)anilino 7-azirino-
/-2',3':3,4 7pyrrolo/-1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung,
daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugegeben
wurde, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 150 mg
3-(Acetylamino)anilin wurden 67 mg (Ausbeute: 72 %) des
gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 140-
25 143°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten er-
halten:

NMR (Aceton-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,1 (s, 3), 6,7-7,5 (m, 4), 8,0 (breites s, 1) und 9,3 (s, 1).

5

Beispiel 6

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-acetylanilino)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 510 mg 4-Acetylanilin wurden 25 mg (Ausbeute 28 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 103-104°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,1 (s, 3), 6,6 (d, 2), 7,3 (d, 2) und 7,0-7,3 (breites s, 1).

20

Beispiel 7

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/4-(1-ureido)anilino-7-azirino-/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 50 mg Mito-

mycin A und 227 mg 4-(1-Ureido)anilin wurden 49 mg (Ausbeute: 67 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 93-95°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

- 5 NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 5,03 (s, 2), 6,9 (d, 2), 7,3 (d, 2), 8,0 (s, 1) und 8,4 (s, 1).

Beispiel 8

- 10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-cyanoanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat

- 15 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 472 mg 4-Aminobenzonitril wurden 23 mg (Ausbeute: 24 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 124-126°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:
- 20

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 6,6 (d, 2), 7,4 (d, 2) und 7,0-7,3 (breites s, 1).

Beispiel 9

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-cyanoanilino)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dioncarbam

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 71 mg Mitomycin A und 500 mg 3-Aminobenzonitril wurden 30 mg (Ausbeute: 34 %) des gewünschten
- 10 Produkts mit einem Schmelzpunkt von 97-98°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 7,2-7,8 (m, 4).

15

Beispiel 10

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/4-(N-glycyl)anilino 7-azirino-/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dion-carbam

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 249 mg 4-(N-Glycyl)anilin wurden 62 mg (Ausbeute: 90 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 83-85°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (DMSO-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,1 (s, 2), 6,3-6,6 (breites s, 2) 6,6-6,8 (breites s, 2) und 6,6-7,1 (breites s, 2).

5

Beispiel 11

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,4-dimethoxyanilino)-azirino/2',3':3,4 7-pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 10 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 229 mg 3,4-Dimethoxyanilin wurden 61 mg (Ausbeute: 91 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 114-116°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:
- 15

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- 20 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,8 (s, 6), 6,3-6,9 (m, 3) und 7,7 (s, 1).

Beispiel 12

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,5-dimethoxyanilino)-azirino/2',3':3,4 7-pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

25

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 50 mg Mito-

mycin A und 229 mg 3,5-Dimethoxyanilin wurden 60 mg (Ausbeute: 88 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 98-100°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

- 5 NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,8 (s, 6), 5,9-6,4 (breites s, 3) und 7,6 (s, 1).

Beispiel 13

- 10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-nitroanilino)-azirino/2',3':3,4/7pyrrolo/1,2-a/7indol-4,7-dioncarbamat

- 15 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 276 mg 4-Nitroanilin wurden 16 mg (Ausbeute: 9 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 132-134°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

- 20 NMR (Aceton-d₆, TS); δ -Werte in ppm:
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 6,9-7,3 (d, 2), 7,4-7,9 (d, 2) und 7,9-8,4 (breites s, 1).

Beispiel 14

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-sulfamylanilino)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 688 mg Sulfanilamid wurden 25 mg (Ausbeute: 26 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 113-115°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:
- 10

NMR (CDCl₃, TS); δ-Werte in ppm:

- 15 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 7,0 (d, 2), 7,5 (s, 1) und 7,9 (d, 2).

Beispiel 15

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-methylanilino)-azirino/2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 60 mg Mitomycin A und überschüssigem 4-Methylanilin wurden 63 mg (Ausbeute: 86 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 113-115°C (Zers.) und den nachstehenden
- 25 den Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,3 (s, 3), 6,5-7,3 (breites s, 4) und 7,6 (breites s, 1).

5

Beispiel 16

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-methylanilino)-azirino/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbam

10

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 276 mg 3-Methylanilin wurden 66 mg (Ausbeute: 78 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 89-91°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

15

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,4 (s, 3), 6,7-7,5 (m, 4) und 7,8 (s, 1).

Beispiel 17

20

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(5-amino-1,2,4-triazol-3-yl)amino 7-azirino/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbam

25

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge Kaliumcarbonat zugesetzt wurde,

hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 30 mg 3,5-Di-amino-1,2,4-triazol wurden 13 mg (Ausbeute: 5,5 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 117-120°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (DMSO-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten eines neuen Peaks bei 5,37 (s, 3).

Beispiel 18

10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/(3-methylisothiazol-5-yl)amino 7-azirino-/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß 0,5 ml Triethylamin zugesetzt wurden, hergestellt. Aus 60 mg Mitomycin A und 30 mg 5-Amino-3-methylisothiazol-hydrochlorid wurden 4,5 mg (Ausbeute: 8,5 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 87-90°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,3 (s, 3), 6,1 (s, 1) und 6,4 (s, 1).

Beispiel 19

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/(2-benzothiazolyl)amino 7-azirino- /2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 25 mg 2-Aminobenzthiazol wurden 12 mg (Ausbeute: 18 %) des
10 gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 82-85°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 7,1-8,0, (m, 5).

15

Beispiel 20

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/(6-nitrobenzothiazol-2-yl)amino 7-azirino- /2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamat

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 30 mg 2-Amino-6-nitrobenzothiazol wurden 20 mg (Ausbeute: 27 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt
25 von 86-89°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (DMSO-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 6,9-8,3 (m, 4).

Beispiel 21

5 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-
 5-methyl-6-/(4-chlorobenzothiazol-2-yl)amino-azirino-
 /2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung,
 10 daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt
 wurde, hergestellt. Aus 150 mg Mitomycin A und 27 mg
 2-Aminochlorobenzothiazol wurden 30 mg (Ausbeute: 14 %)
 des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von
 89-91°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten
 15 erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 7,1-8,0 (breites s, 4).

Beispiel 22

20 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-
 5-methyl-6-/(2-aminoethyl)amino 7-azirino-
 /2',3':3,4 pyrrolo/1,2-a indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung,
 25 daß das Lösungsmittel Dichloromethan war, hergestellt.
 Aus 50 mg Mitomycin A und 10 mg 1,2-Diaminoethan wurden

35 mg (Ausbeute: 65 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 202-205°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- 5 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 1,5 (breites s, 2) und 3,5 (breites s, 4).

Beispiel 23

- 10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- γ -methyl(2-methylaminoethyl)amino 7-azirino- γ -2',3':3,4 7pyrrolo/ γ -1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

- 15 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß eine kleine Menge festes Kaliumcarbonat zugesetzt wurde, hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 25 mg sym-Dimethylethylendiamin wurden 28 mg (Ausbeute: 50 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 99-101°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

- 20 NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 1,3 (s, 1), 2,5 (s, 6) und 2,7 (s, 4).

Beispiel 24

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/2-(2-hydroxyethylamino)ethylamino 7-azirino/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbam

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß das Lösungsmittel Dichloromethan war, hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 18 mg 2-(2-Aminoethylamino)-ethanol wurden 35 mg (Ausbeute: 58 %) des gewünschten
- 10 Produkts mit einem Schmelzpunkt von 115-118°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,7 (breites s, 7) und 3,7
- 15 (t, 3).

Beispiel 25

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino 7-azirino-/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbam

- 20 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß das Lösungsmittel Dichloromethan war, hergestellt. Aus 60 mg Mitomycin A und 20 mg 2-(2-Aminoethoxy)ethanol wurden 30 mg (Ausbeute: 42 %) des gewünschten Pro-
- 25 dukts mit einem Schmelzpunkt von 99-102°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,3-3,9 (breites s, 9) und 6,4-6,8 (breites s, 1).

5

Beispiel 26

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/2-(4-imidazolyl)ethylamino 7-azirino-/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
10 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß 128 mg Natriummethoxid zugesetzt wurden, hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 368 mg Histamin-dihydrochlorid wurden 61 mg (Ausbeute: 71 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 72-73°C
15 (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (DMSO-d₆, TS); δ -Werte in ppm:

Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,0-3,27 (m, 4), 7,5 (s, 1), 8,0-8,7 (breites s, 2) und 8,1 (s, 1).

20

Beispiel 27

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/2-(2-nitro-1-imidazolyl)ethylamino 7-azirino-/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1
25 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 72 mg Mitomycin A und überschüssigem 1-(2-Aminoethyl)-2-nitro-

imidazol wurden 60 mg (Ausbeute: 70 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 83-85°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- 5 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,4 (t, 2), 4,6 (t, 2), 7,3 (breites s, 2) und 7,6 (s, 1).

Beispiel 28

- 10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino 7-azirino-/-2',3':3,4 7pyrrolo/-1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

- 15 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 130 mg Mitomycin A und 510 mg Tyramin wurden 138 mg (Ausbeute: 81 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 120-125°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- 20 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,6 (t, 2), 2,8 (t, 2), 6,7 (d, 2), 7,0 (d, 2) und 8,0 (s, 1).

Beispiel 29

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- $\bar{2}$ -(3,4-dihydroxyphenyl)ethylamino $\bar{7}$ -azirino/ $\bar{2}',3'$:3,4 $\bar{7}$ pyrrolo/ $\bar{1},2$ -a $\bar{7}$ indol-4,7-dioncarbammat

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß 138 mg Natriummethoxid zugesetzt wurden, hergestellt. Aus 110 mg Mitomycin A und 660 mg 3-Hydroxytyramin-hydrobromid wurden 60 mg (Ausbeute: 40 %) des
- 10 gewünschten Produkts, das sich ohne zu schmelzen oberhalb von 125°C zersetzte und die nachstehenden Analysendaten lieferte, erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

- 15 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,6 (t, 2), 2,8 (t, 2), 6,4-6,8 (m, 3) und 8,3 (breites s, 2).

Beispiel 30

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- $\bar{2}$ -/(5-nitro-2-pyridyl)amino $\bar{7}$ ethylamino -

20 azirino/ $\bar{2}',3'$:3,4 $\bar{7}$ pyrrolo/ $\bar{1},2$ -a $\bar{7}$ indol-4,7-dioncarbammat

- Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß das Lösungsmittel Dichloromethan war, hergestellt.
- 25 Aus 50 mg Mitomycin A und 30 mg 2-(2-Aminoethylamino)-5-nitropyridin wurden 40 mg (Ausbeute: 56 %) des ge-

wünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 76-79°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

5 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 3,3-4,0 (m, 4), 6,2-6,7 (breites s, 2), 8,1 (d, 1), 8,2 (d, 1) und 9,0 (s, 1).

Beispiel 31

10 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-/2-(1-piperazinyloxy)ethylamino 7-azirino-/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

15 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, jedoch mit der Abweichung, daß das Lösungsmittel Dichloromethan war, hergestellt. Aus 50 mg Mitomycin A und 20 mg N-(2-Aminoethyl)piperazin wurden 23 mg (Ausbeute: 36 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 138-141°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); δ -Werte in ppm:

20 Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 1,6 - 2,1 (breites s, 1), 2,2-2,6 (breites s, 8), 2,6-2,8 (breites s, 4) und 6,9 (t, 1).

Beispiel 32

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-
5-methyl-6-/2-(2-pyridyl)ethylamino 7-azirino-
/2',3':3,4 7pyrrolo/1,2-a 7indol-4,7-dioncarbamate

- 5 Die bezeichnete Verbindung wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. Aus 70 mg Mitomycin A und 250 mg überschüssigem 2-(2-Aminoethyl)pyridin wurden 51 mg (Ausbeute: 56 %) des gewünschten Produkts mit einem Schmelzpunkt von 64-77°C (Zers.) und
10 den nachstehenden Analysendaten erhalten:

NMR (CDCl₃, TS); -Werte in ppm:

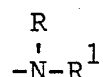
Abwesenheit des 6-Methoxy-Peaks bei 4,02 und Auftreten neuer Peaks bei 2,8 (m, 4), 7,0-7,8 (m, 3) und 8,5 (d, 1).

- 15 Unter besonderer Bezugnahme auf die durch die Formel IIIa bezeichneten Verbindungen zeigen die vorstehenden Beispiele die folgenden Variationen hinsichtlich der Strukturen auf:

- 20 1. Verbindungen, in denen Z ein hydroxy-substituierter 1-Pyrrolidinyll-Rest ist, werden durch das Beispiel 1 repräsentiert.
2. Verbindungen, in denen Z ein durch niederes Alkyl substituierter Piperidyl-Rest ist, werden durch das Beispiel 2 repräsentiert.
- 25 3. Verbindungen, in denen Z ein 1-Piperazinyl-Rest oder ein durch Acetamino, Acetyl, Carbamido, Cyano, Carboxy-niederalkyl-amino, Di-niederalkoxy,

Nitro, Sulfamyl oder Niederalkyl substituierter Anilino-Rest ist, werden jeweils durch die Beispiele 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 und 16 wiedergegeben.

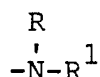
- 5 4. Verbindungen, in denen Z einen Rest der Formel



bezeichnet, in der

- 10 R^1 für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest ausgewählt aus der aus amino-substituiertem Triazolyl, niederalkyl-substituiertem Isothiazolyl, Benzothiazolyl sowie nitro- und halogenosubstituierten Derivaten des Benzothiazolyls bestehenden Gruppe steht,
15 werden jeweils durch die Beispiele 17, 18, 19, 20 und 21 wiedergegeben.

5. Verbindungen, in denen Z einen Rest der Formel



20 bezeichnet, in der

- 25 R^1 einen substituierten niederen Alkyl-Rest ausgewählt aus der aus Amino-Niederalkyl, Niederalkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkylamino-niederalkyl, Hydroxyniederalkoxy-niederalkyl, Imidazolyl-niederalkyl, nitro-substituiertem Imidazolyl-niederalkyl, Mono- und Di-hydroxyphenyl-niederalkyl, nitrosubstituiertem Pyridylamino-niederalkyl, Piperazinyl-niederalkyl und Pyridylethyl bestehenden Gruppe, bezeichnet,
30 werden jeweils durch die Beispiele 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 und 32 wiedergegeben.

Wenngleich keines der vorstehenden Beispiele im einzelnen Verbindungen erläutert, in denen Y von Wasserstoff verschieden ist, fallen Verbindungen, in denen Y Niederalkyl ist, nichtsdestoweniger in den Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung, wozu auf die analog substituierten Verbindungen in der vorgenannten US-PS und den US-Patentanmeldungen Serial No. 206 529 und 264 187 verwiesen wird.

Es wird angenommen, daß die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung antibakterielle Wirksamkeit gegenüber grampositiven und gramnegativen Mikroorganismen in einer Weise besitzen, die derjenigen ähnelt, die bei den natürlich vorkommenden Mitomycinen beobachtet wurde; die Verbindungen sind somit von potentielltem Wert als therapeutische Mittel für die Behandlung bakterieller Infektionen bei Menschen und Tieren.

Der Wert der Verbindungen der Formel IIIa im Rahmen antineoplastischer therapeutischer Verfahren gemäß der Erfindung wird durch die Ergebnisse von In Vivo-Screening-Untersuchungen aufgezeigt, bei denen die Verbindungen unter Variation der Dosierung Mäusen verabreicht wurden, bei denen P388-Leukämie induziert worden war. Die Untersuchungen wurden nach dem "Lymphocytic Leukemia P388 - Protocol 1,200", veröffentlicht in: Cancer Chemotherapy Reports, Teil 3, Band 3, Nr. 2, Seite 9 (September 1972). Die Screening-Untersuchungen umfaßten, kurz dargestellt, die Verabreichung der Testverbindungen an weibliche CDF¹-Mäuse, die zuvor mit 10⁶ Aszites-Zellen durch intraperitoneale Implantation infiziert worden waren. Die Testverbindungen wurden nur am ersten Tag des Tests verabreicht, und die Tiere wurden während eines Zeitraums von 35 Tagen unter anderem auf ihre Vitalität überwacht.

Die Ergebnisse der Screening-Untersuchungen der Verbindungen der Beispiele 1 bis 32 sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt. Angegeben sind die Werte für die optimale Dosis ("O.D."), d.h. diejenige Dosis, bezogen auf das Körpergewicht des Tieres, in mg/kg, bei der gleichbleibend die maximalen therapeutischen Wirkungen beobachtet werden. Weiterhin angegeben ist jeweils die mittlere Überlebensdauer ("MST"), ausgedrückt als die MST der Testtiere im Vergleich zur MST der Kontrolltiere multipliziert mit 100 ("% T/C"). Im Zusammenhang mit der oben zitierten In Vivo-Untersuchungsmethode P388 bedeutet ein "% T/C"-Wert von 125 oder höher eine signifikante antineoplastische therapeutische Aktivität. Die niedrigste Dosis, bezogen auf das Körpergewicht, in mg/kg, bei der der T/C-Wert von 125 % erreicht wird, ist als die wirksame Minstdosis ("MED") bekannt. Auch deren Zahlenwerte sind in Tabelle 1 angegeben. Es ist darauf hinzuweisen, daß die bei den P388-Screening-Untersuchungen erhaltenen und in der Tabelle 1 aufgeführten außerordentlich hohen MST-Werte auch das Fehlen einer nennenswerten Toxizität der Verbindungen bei den angewandten Dosierungen anzeigen.

Tabelle 1

Beispiel	Optimale Dosis		MST	MED
	Nr.	O.D. mg/kg	% TC	mg/kg
25	1	25,6	163	0,8
	2	25,6	238	<0,2
	3	12,8	200	0,2
30	4	25,6	> 333	<0,2
	5	25,6	231	0,2

Tabelle 1 - Fortsetzung

	Beispiel	Optimale Dosis	MST	MED
	Nr.	O.D. mg/kg	% TC	mg/kg
5	6	6,4	167	0,4
	7	25,6	194	1,6
	8	3,2	150	0,8
	9	12,8	172	<0,2
	10	25,6	322	0,8
10	11	12,8	>333	0,2
	12	6,4	161	0,4
	13	3,2	172	>0,2
	14	25,6	225	0,2
	15	12,8	167	0,4
15	16	12,8	181	0,4
	17	12,8	181	1,6
	18	25,6	169	0,8
	19	25,6	150	12,8
	20	25,6	128	25,6
20	21	25,6	144	1,6
	22	3,2	178	0,4
	23	25,6	133	12,8
	24	12,8	133	12,8
	25	25,6	181	0,4
25	26	25,6	163	1,6
	27	25,6	150	3,2
	28	25,6	218	1,6
	29	12,8	139	12,8
	30	12,8	144	6,4
30	31	25,6	138	12,8
	32	25,6	> 375	0,2

Zu den in besonderem Maße bevorzugten Verbindungen, die als antineoplastische Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, zählen zweifellos die, die mehr als die zweifache lebensverlängernde Fähigkeit

5 derjenigen besitzen, die im allgemeinen als Nachweisgröße für ein signifikantes therapeutisches Potential gekennzeichnet ist, d.h. die Verbindungen, die einen MST-Wert (in % T/C) besitzen, der größer als 2×125 ist. Es ist zu ersehen, daß zu dieser Gruppe von Ver-

10 bindungen die Verbindungen der Beispiele 4, 10, 11 und 32 gehören.

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, zeigten so niedrige anfängliche Einzeldosen wie nur 0,2 mg/kg eine beträchtliche antineoplastische Langzeit-Wirkung. Dementsprechend können die Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung die therapeutische Verabreichung von Dosierungseinheiten der Verbindungen umfassen, die so niedrig sind, daß sie nur 0,001 mg betragen, oder die so hoch sind, daß sie 5 mg betragen, vorzugsweise von Dosierungseinheiten im Bereich von 0,004 bis 10 mg der Verbindungen als Wirkstoffe in Form geeigneter pharmazeutischer Präparate. Derartige Präparate können nach einer Behandlungsvorschrift verabreicht werden, die, bezogen auf das Körpergewicht des an einer neoplastischen Erkrankung leidenden Tieres, eine Tagesdosierung von etwa 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,2 bis 51,2 mg/kg festlegt. Vorzugsweise werden die Verbindungen parenteral verabreicht. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine praktische Anwendung im

15

20

25

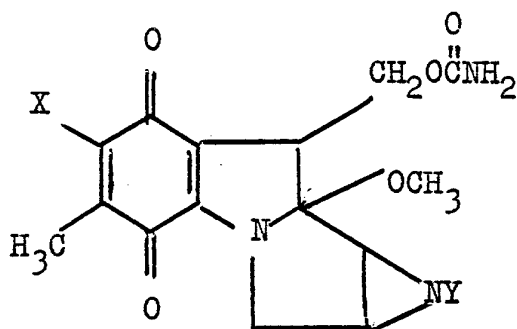
30

Rahmen der erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind, können einfach aus Lösungen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel IIIa in Wasser bestehen, aber sie

können auch wohlbekannte, pharmazeutisch unbedenkliche Verdünnungsmittel, Adjuvantien und/oder Träger, beispielsweise Kochsalzlösung für den medizinischen Gebrauch, enthalten.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Mitomycin-analogen Verbindungen der Formel



III

in der

- Y Wasserstoff oder ein niederes Alkyl bezeichnet und
 X einen hydroxy-substituierten 1-Pyrrolidinyln-Rest
 oder einen durch niederes Alkyl substituierten
 Piperidylrest oder
 einen durch Acet-amino, Acetyl, Carbamido, Cyano,
 Carboxy-niederalkyl-amino, Di-niederalkoxy, Nitro
 oder Sulfamyl substituierten Anilino-Rest oder
 einen Rest der Formel
- $$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}^1 \end{array}$$

bezeichnet, in der

- R für Wasserstoff oder niederes Alkyl und
 R¹ für einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Rest
 ausgewählt aus der aus amino-substituierten Iso-
 thiazolyl, Benzothiazolyl sowie nitro- und halogeno-
 substituierten Derivaten des Benzothiazolyl beste-
 henden Gruppe stehen oder
 R¹ einen substituierten niederen Alkyl-Rest ausgewählt
 aus der aus Amino-Niederalkyl, Niederalkylamino-
 niederalkyl, Hydroxyniederalkylamino-niederalkyl,

Hydroxyniederalkoxy-niederalkyl, Imidazolyl-niederalkyl, nitrosubstituiertem Imidazolyl-niederalkyl, Mono- und Di-hydroxyphenyl-niederalkyl, nitrosubstituiertem Pyroldylamino-niederalkyl und Piperazinyl-niederalkyl bestehenden Gruppe, bezeichnet, gekennzeichnet dadurch, daß Mitomycin A bzw. N-Alkylmitomycin A mit entsprechend ausgewählten Amin-Verbindungen umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß folgende Verbindungen hergestellt werden:

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny1)-azirino- $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47-pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-methylpiperidyl)-azirino $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8_a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- $\begin{smallmatrix} 4 \\ 4 \end{smallmatrix}$ -(acetylamino)anilino7-azirino- $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47-pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- $\begin{smallmatrix} 3 \\ 3 \end{smallmatrix}$ -(acetylamino)anilino7-azirino- $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-acetylanilino)-azirino $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6- $\begin{smallmatrix} 4 \\ 4 \end{smallmatrix}$ -(1-ureido)anilino-7-azirino- $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-cyanoanilino)-azirino $\begin{smallmatrix} 2' \\ 3' \end{smallmatrix}$:3,47pyrrolo $\begin{smallmatrix} 1 \\ 2 \end{smallmatrix}$ -a7indol-4,7-dioncarbamat;

- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-cyanoanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[4-(N-glycyl)anilino]-azirino-[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,4-dimethoxyanilino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,5-dimethoxyanilino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-nitroanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-sulfamylanilino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[5-amino-1,2,4-triazol-3-yl]amino-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[3-methylisothiazol-5-yl]amino-azirino-[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-benzothiazolyl]-amino-azirino-[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[6-nitrobenzothiazol-2-yl]amino-azirino-[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
- 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[4-chlorobenzothiazol-2-yl]amino-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[(2-aminoethyl)amino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[methyl(2-methylaminoethyl)amino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(2-hydroxyethylamino)-ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(4-imidazolyl)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-hydroxymethyl-8a-methoxy-5-methyl-6-[(2-nitro-1-imidazolyl)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-{2-[(5-nitro-2-pyridyl)amino]ethylamino}-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat;
1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(1-piperazinyl)ethylamino]7-azirino-
[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dioncarbamat.