

(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

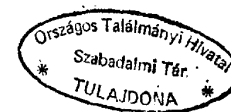
# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)  
**193245 B**

(22) A bejelentés napja: 84.12.21. (21) 4801/84  
(33) US:  
(32) 83.12.23.  
(31) 564 806

(51) Int. Cl.  
C 07 D 487/14  
A 61 K 31/40

(41) (42) A közzététel napja: 85.12.30.  
(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók):  
KANEKO Takushi, WONG Henry She Lai,  
DOYLE Terrence William, Fayetteville, New  
York, US

(73) Szabadalmaz:  
Bristol-Myers Company, New York, New  
York, US

## (54) ELJÁRÁS ACILAMINO-MITÓZÁNOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű acilamino-mitózánok előállítására.

A (III) általános képletben

R<sup>1</sup> hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-,  
(1—4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-,  
(3—8 szénatomos cikloalkil)-amino-  
-karbonil- vagy 7—10 szénatomos fenil-  
-alkoxi-karbonil-csoport, és

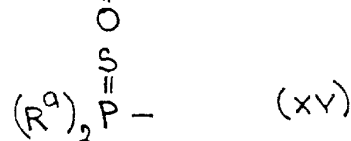
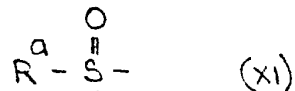
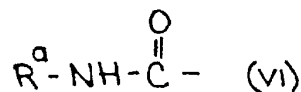
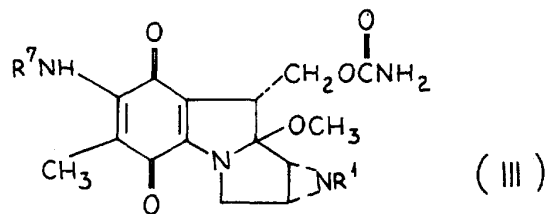
R<sup>7</sup> jelentése (IV), (VI), (VIII), (XI) vagy  
(XV) általános képletű csoport, ahol

R<sup>a</sup> jelentése hidrogénatom, 1—4 szénato-  
mos alkilcsoport, »A« csoporttal szub-  
stituíált 1—4 szénatomos alkilcsoport,  
fenilcsoport, 7—10 szénatomos fenil-alk-  
il- vagy 3—8 szénatomos cikloalkil-  
csoport,

R<sup>b</sup> 1—4 szénatomos alkil-, 1—4 szénatomos  
alkoxycsoporttal szubsztituált 1—4 szén-  
atomos alkilcsoport vagy 7—10 szén-  
atomos fenil-alkil-csoport,

»A« jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluor-  
atom, (1—6 szénatomos alkoxi)-karbo-  
nil-amino-csoport vagy 1—4 szénatomos  
alkoxi-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított  
7-acilamino-9a-metoxi-mitózánok kísérleti ál-  
latokon in vivo rákos megbetegedést inhibáló  
hatást mutatnak.



A találmány tárgya eljárás acilamino-csoportot tartalmazó mitomicin-analógok előállítására. Ezek a vegyületek olyan mitomicin-C származékok, amelyekben a 7-amino-csoport és az N<sup>1a</sup>-nitrogénatom egyike vagy mindkettő acil-csoport-szubsztituenst tartalmaz. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek, állatokon kísérletileg létrehozott rákos megbetegedések esetében in vivo inhibáló hatással rendelkeznek.

Nevezéktan: a mitomicin-C Chemical Abstracts szabályai szerint meghatározott elnevezése:

/IaR - (1a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 8 $\alpha$ , 8b $\alpha$ )/-6-amino-8-[(amino-karbonil-oxi)-metil]-1,1a, 2, 8, 8a-8b-hexahidro-8a-metoxi-5-metil-azirino(2', 3', 3, 4)-pirrolo[1, 2-a]indol-4, 7-dion, amelynek megfelelően az azirino-pirrolo-indol-gyűrűrendszer számozása az (I) általános képlet szerint történik.

A szakirodalomban széleskörűen használt triviális elnevezés a fenti gyűrűrendszerre és ennek számos jellemző szubsztituenst tartalmazó változatára a mitozán, amelyet a (II) általános képletben mutatunk be.

Ez a triviális elnevezés megfelelően alkalmazható számos olyan egyszerű származék esetében, amelyek az azirino-gyűrű nitrogénatomján vagy a 7-, illetve a 9a-helyzetben tartalmaznak szubsztituenseket, de általános használat esetében nem mindig kielégítő. A találmány szerinti eljárással előállított mitomicin-C származékok mind az azirino-gyűrű nitrogénatomján, mind pedig az aromás gyűrű nitrogénatomján tartalmaznak szubsztituenseket, és a leírásban az azirino-gyűrű nitrogénatomját N<sup>1a</sup>, az aromás gyűrű amino nitrogénatomját N<sup>7</sup> pozícióként határozzuk meg, és a mitozán elnevezési rendszert alkalmazzuk. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek sztereokémiai jellemzőit vagy a mitozán alapnévben foglalva adjuk meg, vagy szerkezeti képlet segítségével ábrázoljuk a sztereokémiai konfigurációt, amely a mitomicin-C konfigurációjával megegyező.

A mitomicin-C engedélyezett és forgalmazott antibiotikum, amelyet fermentációval állítanak elő és kiterjedt gyomor és hasnyálmirigy adenokarcinóma esetében más törzskönyvezett kemoterápiákkal kombinálva, illetve amennyiben más kezelések eredménytelennek bizonyulnak, önmagában is, a karcinóma kezelésére alkalmazzák (Mutamycin® Bristol Laboratories, Syracuse, New York 13201, Physicians' Desk Reference 35th Edition 1981, pp. 717 és 718). A mitomicin C-t és fermentációs előállítási eljárását a 3.660.578 (1972 máj. 2-án engedélyezett számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírásban írták le, amely prioritást igényel a korábbi szabadalmi bejelentésekkel szemben, beleértve az 1957. ápr. 6-án Japánban tett szabadalmi bejelentést is.

A mitomicin A, B és C, valamint a porfiromicin szerkezetét elsőként J. S. Webb a Lederle Laboratories Division American Cyanamid Company munkatársa írta le, J. Am. Chem. Soc. 84, 3185-3187 (1962). Az egyik kémiai reakció, amelyet a mitomicin A és mitomicin C szerkezetének meghatározására alkalmaztak a mitomicin A, a 7, 9 $\alpha$ -di-metoxi-mitozán ammóniával történő reagáltatása és mitomicin C-vé, 7-amino-9 $\alpha$ -metoxi-mitozánná való átalakítása volt. A mitomicin A 7-metoxi-csoportjának szubsztitúciója igen érdekes reakciónak bizonyult, segítségével rákellenes aktivitással rendelkező mitomicin-C-származékokat lehet előállítani. Az alábbi közleményekben és szabadalmi leírásokban különböző átalakítási eljárásokat írtak le, amelyek során a mitomicin A-t 7-helyzetben amino-szubsztituált mitomicin-C-származékokká, rákellenes hatással rendelkező anyagokká alakították át. A korábbi szakirodalomban azonban nem írták le a jelen találmány szerinti eljárással előállított 7-acilamino-mitomicin-C-vegyületeket.

Matsui és munkatársai »The Journal of Antibiotics«, XXI, 189-98 (1968); Kinoshita és munkatársai »J. Med. Chem.« 14, 103-109 (1971); Iyengar és munkatársai »J. Med. Chem.« 24, 975-981 (1981); Iyengar, Sami, Remers és Bradner, Abstracts of Papers Annual Meeting of the American Chemical Society, Las Vegas, Nevada, 1982 Márc., Abstract No. MEDI 72.; Sasaki és munkatársai, Internat. J. Pharm., 1983, 15, 49.

Az alábbi szabadalmi leírásokban 7-helyzetben szubsztituált amino-mitozán-származékok előállítását írták le, amelyeket mitomicin A, mitomicin B vagy valamilyen N<sup>1a</sup>-szubsztituált származékuk másodrendű aminnal történő reagáltatásával nyertek: Cosulich és munkatársai, 3,332,944 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1967. júl. 25-én engedélyezve)

Matsui és munkatársai, 3,420,846 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1969. jan. 7-én engedélyezve)

Matsui és munkatársai, 3,450,705 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1969. jún. 17-én engedélyezve)

Matsui és munkatársai, 3,514,452 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1970. máj. 26-án engedélyezve)

Nakano és munkatársai, 4,231,936 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1980. nov. 4-én engedélyezve)

Remers, 4,268,676 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírás (1981. máj. 19-én engedélyezve).

A 7-helyzetben szubsztituált amino-csoport-szubsztituenst tartalmazó mitomicin-C-származékokat irányított bioszintézis segítségével is előállították, amelynek során primer aminokat is tartalmazó táptalaj felhasználásával végzett, szokásos módon végrehajtott mitomicin-fermentációs eljárást végeztek (C. A.

Claridge és munkatársai, Abst. of the Annual Meeting of Amer. Soc. for Microbiology 1982. Abs. 028).

A találmány tárgya eljárás olyan N<sup>7</sup>-helyzetben szubsztituált mitomicin-C-származékok előállítására, amelyekben a 7-helyzetben található aminocsoport szerves acil-csoporttal van szubsztituálva. Ilyen vegyületek például lehetnek karboxamidok, karbamidok, uretánok, tiofoszforamidok és szulfonamidok. A találmány szerinti eljárással a (III) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő, ahol az általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil-, (1—4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (3—8 szénatomos cikloalkil)-amino-karbonil- vagy 7—10 szénatomos fenil-alkoxi-karbonil-csoport, és

R<sup>7</sup> jelentése (IV), (VI), (VIII), (XI), vagy (XV) általános képletű csoport, ahol

R<sup>a</sup> jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport, »A« csoporttal szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, 7—10 szénatomos fenil-alkil- vagy 3—8 szénatomos cikloalkil-csoport,

R<sup>b</sup> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, 1—4 szénatomos alkoxycsoport szubsztituált 1—4 szénatomos alkilcsoport, vagy 7—10 szénatomos fenil-alkil-csoport,

»A« jelentése klór-, bróm-, jódatom vagy fluoratom, (1—6 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport vagy 1—4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport.

Ezek a vegyületek kísérletileg létrehozott állati rákos megbetegedések esetében inhibáló hatást mutatnak. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek ugyanúgy, mint a mitomicin C, rákos megbetegedéseket inhibálnak, azonos vagy összehasonlítható típusúakat, de sok esetben annál aktívabbak, azaz a mitomicin C-vel elérhető inhibálásnál nagyobb inhibáló hatást fejtenek ki. Toxicitásuk általában kisebb, mint a mitomicin-C toxicitása, különösen kisebb myeloszuppresszív hatást fejtenek ki. Rákos megbetegedések kezelésére emlősöknek nem toxikus, hatásos dózisban adagolják őket.

Általában a mitomicin C-hez hasonló módon injekció formájában adagolják a találmány szerinti vegyületeket is. Ezek általában nagyobb dózisban adagolhatók, mint a mitomicin-C, mert toxicitásuk kisebb, és így a nagyobb dózis miatt is nagyobb a rákos megbetegedést inhibáló hatásuk. Száraz gyógyszerészeti készítményként, amely higítóanyagokat, puffereket, stabilizálószereket, oldóanyagokat és a gyógyszerkészítmény-megjelenést javító adalékanyagokat tartalmaz, forgalmazhatók.

A készítmények injekcióban beadható folyadékkal elegyíthetők közvetlenül a felhasz-

nálás előtt. Ilyen folyadékok lehetnek például a víz, az izotóniás sóoldat, stb.

A találmány szerinti eljárással a (III) általános képletű vegyületeket a mitomicin C-ből úgy állítjuk elő, hogy először a mitomicin C anionos formáját készítjük el, majd ezt az aniont pl. egy szerves izocianáttal reagáltatjuk a 7-helyzetben karbamid-csoportot tartalmazó mitomicin C előállítására; az előállított aniont továbbá reagáltathatjuk egy szerves sav acilező hatású alakjával, például savhalogeniddel, reaktív észterrel, például fenilészterrel, p-nitro-fenil-észterrel, p-nitro-benil-észterrel stb, vagy a karbonsavnak egy N-hidroxil-aminnal képzett észterével, mint például az N-hidroxi-szukcinimiddel, N-hidroxi-benzotriazollal, N-hidroxi-ftálimiddel, N-hidroxi-piperidinnel stb. képzett észterrel, egy szerves karbonáttal, vagy szerves haloformiáttal, amelynek során a 7-helyzetben acilamidocsoportot vagy alkoxi-karbonilamino-csoportot tartalmazó származékot állítunk elő. Acilezőszerként savanhidrideket is alkalmazhatunk.

A mitomicin C-ből képzett aniont a találmány szerinti eljárásban (XVI), (XVIII), (XX), (XXIII) vagy (XXVII) általános képletű acilezőszerekkel reagáltathatjuk.

Az általános képletekben X jelentése a szakirodalomban hasadó csoportként leírt csoport lehet. A szerves szintézisekben igen sok ilyen csoportot felhasználnak, és például ilyenek lehetnek a halogenidek, különféle, fent fel nem sorolt reaktív észterek, és egyéb acil-csoportok, amelyekkel savanhidrid acilező szereket lehet képezni. Az eljárásban egyes savanhidrideket is alkalmazhatunk, amelyekben az egyik anhidrid rész mint acilezőszer, a másik mint hasadócsoporthoz reagál.

A mitomicin C deprotonálását és a nukleofil anionos forma előállítását a 492.903 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi bejelentésben (bejelentve 1983. máj. 9.) írták le. Anionos formában a mitomicin C könnyen reakcióba lép elektrofil reagensekkel, a találmány szerinti eljárás esetében acilezőszerekkel.

A mitomicin C deprotonálását dimetil-formamidban képzett oldatban körülbelül 1,5 mólárányú nátrium-hidrid segítségével, szobahőmérsékleten vagy alacsonyabb hőmérsékleten végezzük. A mitomicin C-ből képzett aniont legalább egy ekvivalens, előnyösen körülbelül 1,5—2 ekvivalens mennyiségű acilezőszerrel reagáltatjuk vízmentes körülmények között, körülbelül szobahőmérséklet — —60°C közötti hőmérsékleten. A —20— —30°C közötti reakcióhőmérséklet megfelelően biztosítható mind laboratóriumi, mind ipari körülmények között és megfelelően alkalmazható a reakció végrehajtására.

A találmány szerinti eljárásban aprotikus poláros szerves oldószereket, mint például piridint, dimetil-formamidot, hexametil-foszforamidot vagy dimetil-szulfoxidot alkalmaz-

hatunk oldószerként. A találmány szerinti eljárásból a mitomicin anionos formájának előállítása az irodalomban leírt egyéb anion kialakítási módszerekkel is történhet.

A találmány szerinti eljárással előállított előnyös vegyületek, mivel a mitomicin C-hez viszonyítva nagy rák-ellenes hatással és alacsony toxicitással rendelkeznek pl. az alábbiak; a 7-(formil-amino)-9a-metoxi-mitozán (1. példa), a 7-(acetil-amino)-9a-metoxi-mitozán (3. példa) és a 7-(ciklopropán-karbonil-amino)-9a-metoxi-mitozán (13. példa). Ezek a vegyületek a (III) általános képletű, találmány szerinti eljárással előállított vegyületek azon alcsoportját képviselik, amelyekben az általános képletben R<sup>7</sup> jelentése 1—5 szénatomszámú alkanoil-csoport vagy 4—8 szénatomszámú cikloalkil-karbonil-csoport, és amelyek a találmány szerinti eljárással előállítható előnyös vegyületek.

#### *P-388 Murine Leukémia elleni aktivitás*

Az I. Táblázatban összefoglaltuk intraperitoneális úton, 10<sup>6</sup> sejtet tartalmazó P-388 murine leukémia-inokulummal beoltott, és különböző találmány szerinti eljárással előállított anyagokkal, illetve mitomicin C-vel kezelt CDF<sub>1</sub> nőstény egerek esetében végzett laboratóriumi kísérletek eredményeit. A kezelés során különböző dózisokat alkalmaztunk. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket intraperitoneális úton injekcióban adagoltuk. Minden dózis esetében 6 egérből álló állatcsoportot alkalmaztunk és

ezeket az inokulálás napján kezeltük egy dózis vizsgált vegyülettel. Minden kísérletben sóoldattal kezelt egércsoportot alkalmaztunk kontrollként. Pozitív kontrollként mitomicin C-vel kezelt egércsoportokat alkalmaztunk. 30 napon keresztül meghatároztuk a túlélő állatok számát, és ezt meghatároztuk a kezelés utáni 30. napon is. Az egereket a kezelés előtt lemértük, és hat nappal a kezelés után is lemértük. A súlyváltozást tekintettük a hatóanyag toxicitása mértékének. Egy 20 g-os egér esetében körülbelül 2 g súlyvesztést nem tekintettünk túlzottnak. A hatás-eredményeket T/C %-ban határoztuk meg, ami a kezelt egércsoport esetében az átlagos túlélési idő viszonya a sóoldattal kezelt egércsoport átlagos túlélési idejéhez, százalékban kifejezve. A sóoldattal kezelt állatok általában kilenc napon belül elpusztultak. A táblázatban a maximális hatást T/C %-ban adjuk meg, és megadjuk az ennek kifejtéséhez szükséges dózist is. A zárójelben megadott értékek a mitomicin C pozitív kontroll alkalmazás esetében kapott eredmények. Így a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek relatív hatásossága a mitomicin C-hez viszonyítva meghatározható. A minimális T/C % értéket 125-nek vettük. A táblázatban megadott minimális hatásos dózis a 125 T/C % értéket adó dózis. A táblázatban megadott átlagos súlyváltozás-értékek a maximális hatásos dózis és a minimális hatásos dózis adagolása esetében tapasztalt átlagos súlyvesztés-értékek.

I. táblázat  
P-388 murine leukémia inhibíciója

| Vegyület<br>Példaszám | Maximális hatás<br>T/C% | Maximális hatás<br>dózis <sup>1</sup> | Minimális hatásos<br>dózis <sup>1</sup> | Átlagos<br>súlyváltozás <sup>2</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | 183(144) <sup>3</sup>   | 3,2(3,2) <sup>3</sup>                 | 1,6                                     | -2,1, -1,3                           |
|                       | 244(228)                | 6,4(4,8)                              | 0,4                                     | -2,2, +0,3                           |
| 2                     | 183(228)                | 6,4(4,8)                              | 0,8                                     | -1,0, +0,5                           |
| 6                     | 183(228)                | 12,8(4,8)                             | 0,8                                     | -0,8, +0,4                           |
| 5                     | 219(263)                | 25,6(4,8)                             | 0,8                                     | -2,8, -1,3                           |
| 3                     | 233(228)                | 6,4(3,2)                              | 0,2                                     | -1,4, +0,3                           |
| 13                    | 250(228)                | 12,8(3,2)                             | 0,2                                     | -1,8, +0,4                           |
| 14                    | 163(363)                | 3,2(4,8)                              | 0,2                                     | -0,6, +0,6                           |
| (BL-6938)             |                         |                                       |                                         |                                      |
| 11                    | 200(244)                | 6,4(4,8)                              | 0,2                                     | -2,2, -1,4                           |
| 10                    | 189(356)                | 6,4(4,8)                              | 0,2                                     | -1,2, -0,3                           |
| 7                     | 213(313)                | 3,2(3,2)                              | 0,1                                     | -0,3, +0,6                           |
| 9                     | 206(313)                | 3,2(3,2)                              | 0,025                                   | -1,8, +2,3                           |
| 15                    |                         |                                       |                                         |                                      |
| 8                     | 229(241)                | 3,2(4,8)                              | 0,2                                     | -1,6, -0,9                           |

<sup>1</sup>mg/test kg

<sup>2</sup>g/egér, maximális és minimális hatásos dózis alkalmazás esetében

<sup>3</sup>a zárójelben megadott értékek a mitomicin C alkalmazás esetére vonatkoznak.

A II. táblázat egérben kifejtett B16 melanoma esetében kifejtett rákellenes hatás meghatározására végzett kísérletek eredményeit tartalmazza. BDF<sub>1</sub> egerekbe szubkután módon ültették be a rákos inokulumot. 60 napon keresztüli megfigyelést végeztünk. Minden vizsgált dózismennyiség esetében 10 egérből álló állatcsoportot alkalmaztunk, és minden csoport esetében az átlagos túlélési időt határoztuk meg. Kontroll állatokat a hatóanyagot nem tartalmazó hordozóanyaggal oltottunk be, és ezek esetében az átlagos túl-

élési idő 24,5 nap volt. A kontroll esetre vonatkoztatott túlélési időt határoztuk meg (T/C %), mint a hatásosság mértékét, és meghatároztuk a maximális hatásos és a minimális hatásos dózis értékét. A minimális hatásos dózist az a dózist tekintettük, amely legalább körülbelül 125 T/C % értéket eredményezett. Minden egyes dózis esetében a kísérleti állatokat az 1., 5. és 9. napon kezeltük intravénás injekció formájában a vizsgált vegyületekkel.

II. táblázat

B16 Melanoma

| Vegyület<br>Példaszám | Maximális hatás<br>T/C% | hatás<br>dózis <sup>1</sup> | Minimális hatásos<br>dózis <sup>1</sup> | Átlagos<br>súlyváltozás <sup>2</sup> |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                     | 228(195) <sup>3</sup>   | 2(4) <sup>3</sup>           | 1                                       | -0,6, +0,2                           |
|                       | 220(220)                | 2(4)                        | 0,5                                     | -2,8, -1,1                           |
| 3                     | 186(195)                | 1(4)                        | 1                                       | +0,6, +0,6                           |

<sup>1</sup>mg/testsúly kg<sup>2</sup>g/nap/egér<sup>3</sup>a zárójelben megadott értékek azonos módon alkalmazott mitomicin-C kezelésre vonatkoznak.

A III. táblázatban további BDF<sub>1</sub> egerekben kifejtett B16 melanoma esetében végzett rákellenes hatásvizsgálatok eredményeit foglaltuk össze. Ebben az esetben az állatokat intraperitoneálisan (0,5 ml, 10% brei) oltottuk be a rákos inokulummal. Minden alkalmazott dózis esetében 10–10 állatból álló állatcsoportot alkalmaztunk, és az átlagos túlélési időt határoztuk meg. A kontroll állatokat a hatóanyag esetében alkalmazott és ezúttal hatóanyagot nem tartalmazó injekció-hordozóanyaggal oltottuk be. Ezek átlagos

túlélési ideje 20,5 nap volt. A kontroll állatokra vonatkoztatott átlagos túlélési időt (T/C %) tekintettük a hatásosság mértékének. Minden vizsgált anyag esetében meghatároztuk a maximális hatású dózist és a minimális hatásos dózist. A minimális hatásos dózist az a dózist tekintettük, amely legalább körülbelül 125 T/C% értéket eredményezett. Minden dózis esetében a vizsgált állatokat az 1., 5. és 9. napon intraperitoneálisan kezeltük a vizsgált vegyületekkel.

III. táblázat

B16 Melanoma

| Vegyület<br>Példaszám | Maximális hatás<br>T/C% | hatás<br>dózis <sup>1</sup> | Minimális hatásos<br>dózis <sup>1</sup> | Átlagos<br>súlyváltozás <sup>2</sup> |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| 3                     | 249(173) <sup>3</sup>   | 4(2)                        | 0,5                                     | -0,4                                 |
| 13                    | 173(173)                | 1,5(2)                      | 1,5                                     | -                                    |
| 16                    | 270(202)                | 7,0(3)                      | 7,0                                     | +1,2, 1,2                            |

<sup>1</sup>mg/testsúly kg<sup>2</sup>g/nap/egér<sup>3</sup>a zárójelben az azonos módon alkalmazott mitomicin C esetében tapasztalt értéket adjuk meg.

A IV. táblázatban összefoglaltuk azokat a kísérleti eredményeket, amelyeket abban az esetben tapasztaltunk, amikor a találmány szerinti eljárás 1., 3. és 13. példájában előállított vegyületek mitomicin C-hez viszonyított relatív myeloszuppresszív hatását vizsgáltuk

ezeket intravénás úton egerekbe adagolva. Az egereknek a 0. napon egy dózisban adagoltuk a vizsgált vegyületeket és a fehér vértetek számát a 0., 4. és 7. napon határoztuk meg (WBC). A 4. és 7. napon meghatározott értékeket, mint %-os változást adtuk meg a IV.

táblázatban. A 0. és 4. nap értékeinek különbségét mint a 4. napon tapasztalt %-os változást adtuk meg. A vizsgált vegyületek különböző dózisait 10—10 állatból álló kísérleti csoportokon alkalmaztuk. A zárójelben megadott % értékek a hasonló módon alkalmazott mitomicin C esetében tapasztalt értékek. A

mitomicin C-hez viszonyítva az 1., 3. és 13. példában előállított vegyületek kisebb myeloszuppresszív hatással rendelkeznek. Az azonos letális hatást mutató dózisok esetében a fenti vegyületek jelentősen kisebb hatásúak a neutrofil számváltozásra, mint a mitomicin C.

## IV. táblázat

| Vegyület<br>Példaszám | Dózis<br>mg/kg | 4. Nap<br>WBC<br>%    | 4. Nap<br>neutrofil<br>% | 4. Nap<br>Lymphocita<br>% | 7. Nap<br>WBC<br>%    | 14. Napig<br>elhullás |
|-----------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 3                     | 12,8           | -69                   | -                        | -                         | 5/5                   | 5/5                   |
|                       | 6,4            | -57(-82) <sup>1</sup> | -5(-96) <sup>1</sup>     | -65(-80) <sup>1</sup>     | -15(-58) <sup>1</sup> | 1/10                  |
|                       | 3,2            | -26(-54)              | +11(-62)                 | -30(-53)                  | -18(-16)              | 0/10                  |
| 1                     | 12,8           | -83                   | -                        | -                         | 5/5                   | 5/5                   |
|                       | 6,4            | -77(-71)              | -                        | -                         | 10/10                 | 10/10                 |
|                       | 3,2            | -62(-43)              | -25(-77)                 | -69(-35)                  | -22(-8)               | 6/10                  |
| 13                    | 12,8           | -64                   | +6                       | -78                       | -14                   | 10/10                 |
|                       | 6,4            | -26(-78)              | -2(-96)                  | -31(-75)                  | +18(-57)              | 0/10                  |

<sup>1</sup> a zárójelben megadott értékek az azonos körülmények között alkalmazott mitomicin C esetében tapasztalt értékek.

Az alábbi példákban részletesen bemutatjuk a találmány szerinti eljárást. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket általában magmágneses rezonancia, infravörös és ultraibolya spektrumaik alapján azonosítottuk. A spektrumok adatait az irodalomban szokásosan alkalmazott nevezéktan szerint adjuk meg. Legtöbb esetben megadjuk az elemanalízisek eredményeit is, amelyek megfelelnek az elvben várható értékeknek és további bizonyítékként szolgálnak a vegyületek szerkezetére. Az alábbiakban felsoroljuk az alkalmazott rövidítések jegyzékét:

Rövidítések

BOC — terc-butoxi-karbonil-csoport

DMF — dimetil-formamid

szárazjég — szilárd szén-dioxid

EtOAc — etilacetát

IR — infravörös abszorpciós spektrum

MeOH — metanol

NMR — <sup>1</sup>H magmágneses rezonancia spektrum

RT — szobahőmérséklet, 20—25 °C

UV — ultraibolya abszorpciós spektrum

## 1. példa

7-(formil-amino)-9a-metoxi-mitozán [(BL-6859), (1) képlet]  
549 mg (1,78 mmól) mitomicin C és 214 mg (4,45 mmól) 50 %-os olajos nátrium-hidrid-diszperzió elegyéhez argon-atmoszférában 6 ml dimetil-formamidot adunk. Az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd -20 °C-ra hűtjük és 0,60 ml /65% tiszta anyag tartalmú, H. L. Yale, J. Org. Chem. 36, 3234 (1971)/(3,50 mmól) fenil-formiátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig -20 °C-on keverjük, majd 1 óra alatt hagyjuk

szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót szilárd szén-dioxid hozzáadásával leállítjuk, majd az elegyet etilacetáttal hígítjuk. A kiváló csapadékot leszűrjük, és az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk (5% MeOH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) és 306 mg (47%) kívánt terméket kapunk. A termék egy mintáját acetón és éter oldószerelegyből átkristályosítjuk: o.p.: »280 °C; NMR (piridin-d<sub>5</sub>, δ): 2,02 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,50 (dd, 1H, J=12, 1 Hz), 3,93 (dd, 1H, J=10,4 Hz), 4,16 (d, 1H, d=12 Hz), 4,92 (t, 1H, J=10 Hz), 5,24 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 8,76 (s, 1H);

IR (KBr): 3450, 3300, 1705, 1660, 1580, 1336, 1220, 1063 cm<sup>-1</sup>.

UV (MeOH, λ<sub>max</sub>) 223, 330, 520 nm.

50 Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján: Számított: C: 53,04; H: 5,01; N: 15,46; Mért: C: 52,75; H: 5,09; N: 15,96.

## 2. példa

7-[(trifluor-acetil)-amino]-9a-metoxi-mitozán [(BL-6878), (2) képlet]  
300 mg (0,899 mmól) mitomicin C-ből és 2,25 mmól nátrium-hidridből kiindulva a reakciót az 1. példa eljárása szerint hajtjuk végre. Acilezőszerként 432 mg (1,8 mmól) (p-nitro-fenil)-trifluoracetátot alkalmazunk. Szilikagélen végrehajtott kromatográfiás tisztítással (10% MeOH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bíborpiros szilárd anyagként kapjuk meg a kívánt terméket (91 mg, 24%); o. p.: 93—95 °C; NMR (piridin-d<sub>5</sub>, δ): 2,02 (s, 3H), 2,74 (m,

11

1H), 3,11(d, 1H, J=4Hz), 3,20(s, 3H), 3,52 (dd, 1H, J=12, 1Hz), 4,00 (dd, 1H, J=11,5Hz), 5,00 (r, 1H, J=10Hz), 5,35 (dd, 1H, J=10,5Hz).

IR (KBr): 3460, 3300, 1720, 1665, 1580, 1335, 1220, 1150, 1065 cm<sup>-1</sup>.

UV (MeOH,  $\lambda_{\max}$ ) 216, 355, 510 nm. Jelenlős mennyiségű (120 mg) kiindulási anyagot is visszanyertünk.

Elemanalízis a C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján: Számított: C: 47,45; H: 3,98; N: 13,01; Mért: C: 48,10; H: 4,43; N: 12,91;

### 3. példa

7-(acetil-amino)-9a-metoxi-mitozán [(BL 6905), (3) képlet] 668 mg (2 mmól) mitomicin C-ből és mmól nátrium-hidridből kiindulva az 1. példa eljárása szerint hajtjuk végre a reakciót. Acilezőszerként 314 mg (2 mmól) ecetsav-N-hidroxi-szukcinimid-észtert alkalmazunk. Szilikagélen gyors kromatográfia (3% MeOH — CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) segítségével 200 mg (27%) kívánt terméket kapunk. O. p.: 110–112 °C.

NMR(piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ): 2,06(s, 3H), 2,39(s, 3H), 2,75(m, 1H), 3,12(d, 1H, J=4Hz), 3,24(s, 3H), 3,52(dd, 1H, J=13 Hz), 3,95 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 4,19 (d, 1H, J=13 Hz), 5,03 (t, 1H, J=10Hz), 5,34 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 10,16 (széles s, 1H);

IR (KBr): 3420, 3320, 1700, 1650, 1610, 1575, 1330, 1245, 1055 cm<sup>-1</sup>.

UV (MeOH,  $\lambda_{\max}$ ) 220, 330, 510 nm.

Elemanalízis a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

Számított: C: 51,77; H: 5,62; N: 14,21;

Mért: C: 51,58; H: 5,25; N: 14,10.

### 4. példa

7-[(2-klór-acetil)-amino]-9a-metoxi-mitozán [(BL-6904), (4) képlet] 668 mg (2 mmól) mitomicin C-ből és 4 mmól nátrium-hidridből kiindulva a reakciót az 1. példa eljárása szerint végezzük. 520mg (3 mmól) fenil-klór-acetátot alkalmazunk acilezőszerként. Szilikagélen végrehajtott kromatográfiás tisztítás (5% MeOH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) segítségével 60 mg (7,3%) kívánt terméket kapunk. O. p.: 118–120 °C.

NMR (piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ): 2,04 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 3,15(d, 1H, J=4Hz), 3,53(dd, 1H, J=12, 1Hz), 4,04 (dd, 1H, J=11,4Hz), 4,64 (s, 2H), 5,01(t, 1H,

12

J=10Hz), 5,31(dd, 1H, J=10,4Hz);

IR (KBr): 3420, 3330, 1760, 1647, 1588, 1480, 1330, 1060 cm<sup>-1</sup>.

5 UV (MeOH  $\lambda_{\max}$ ) 218, 235(sh), 298(sh), 342, 480 nm.

Körülbelül 100 mg kiindulási anyagot is visszanyerünk.

Elemanalízis a C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján: Számított: C: 49,70; H: 4,66; N: 13,64;

Mért: C: 51,31; H: 5,05; N: 11,75.

### 5. példa

7-(metán-szulfonil-amino)-9a-metoxi-mitozán [(BL-6885), (5) képlet] 668 mg (2 mmól) mitomicin C és 4 mmól nátrium-hidrid elegyéhez argon-atmoszférában 6 ml dimetil-formamidot adunk, és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet —25 °C-ra hűtjük és 454 mg (2 mmól, Kametani és munkatársai, Yakugaku Zasshi, 84, 237 (1963)) (p-nitro-fenil)-metán-szulfonátot adunk hozzá. Az elegyet 4 órán át —25 °C-on keverjük, majd szilárd szén-dioxid hozzáadásával a reakciót leállítjuk. A reakcióelegyet etilacetáttal hígítjuk és telített vizes sóoldattal mossuk. Az oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Piros-biborszínű szilárd anyagot kapunk maradekként, amelyet semleges alumínium-oxidon kromatográfia segítségével (3% MeOH — CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tisztítunk. 100 mg (12%), kívánt terméket kapunk. O. p.: 126–128 °C.

35 NMR(piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ): 2,28(s, 3H), 2,74(m, 1H), 3,15(d, 1H, J=4Hz), 3,24(s, 3H), 3,31(s, 3H), 3,55(dd, 1H, J=13, 1Hz), 4,04 (dd, 1H, J=11, 4Hz); 4,19(d, 1H, J=13Hz), 5,06(t, 1H, J=11Hz), 5,48 (dd, 1H, J=11, 4Hz);

45 IR (KBr) 3450, 1710, 1650, 1600, 1445, 1335, 1155, 1060 cm<sup>-1</sup>.

UV (MeOH  $\lambda_{\max}$ ) 218, 340, 360, 490 nm.

Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S · H<sub>2</sub>O képlet alapján:

50 Számított: C: 43,14; H: 4,75; N: 12,58;

Mért: C: 42,99; H: 4,67; N: 12,60.

### 6. példa

7-[3-(terc-butoxi-karbonil-amino)-propionil-amino]-9a-metoxi-mitozán [(BL-6879), (6) képlet]

55 350 mg (1,05 mmól) mitomicin C-ből és 2,62 mmól nátrium-hidridből kiindulva a reakciót az 1. példa eljárása szerint hajtjuk végre. Acilezőszerként N-BOC-alanin-N-hidroxi-szukcinimid-észtert alkalmazunk. Szilikagélen (10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) végzett kromatográfiás tisztítás segítségével 181 mg (34%) kívánt terméket kapunk. O. p.: 121–

65 —125 °C; NMR(piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ): 1,53(s, 9H), 2,03(s,

13  
3H), 2,75(m, 1H), 3,06  
(t, 2H, J=6Hz), 3,11  
(m, 1H), 3,52(d, 1H,  
J=12Hz), 3,81(q, 1H,  
J=6Hz), 3,97(dd, 1H,  
J=10, 4Hz), 4,16(d,  
1H, J=12Hz), 5,00(t,  
1H, J=10Hz), 5,30(dd,  
1H, J=10,4 Hz), 10,32  
(széles s, 1H);  
IR (KBr): 3360, 3310, 1705, 1660, 1625,  
1585, 1500, 1168, 1068 cm<sup>-1</sup>;  
UV (MeOH,  $\lambda_{\max}$ ) 221, 237, 327, 515 nm.  
Elemanalízis a C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·H<sub>2</sub>O képlet alap-  
ján:  
Számított: C: 52,76; H: 6,35; N: 13,38;  
Mért: C: 52,85; H: 6,22; N: 12,83.

#### 7. példa

7-[(metoxi-karbonil)-amino]-9a-metoxi-  
mitozán [(BYM-25069), (7) képlet]  
334 mg (1 mmól) mitomicin C és 96 mg  
(2 mmól) 50%-os olajos nátrium-hidrid-disz-  
perzió elegyéhez nitrogén-atmoszférában  
5 ml száraz dimetil-formamidot adunk. Az ele-  
gyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük,  
majd -30 °C-ra hűtjük. Ezután 482 mg  
(2,3 mmól) szilárd metil-(p-nitro-benzil)-kar-  
bonátot adunk hozzá, és további 1 óráig  
-30 °C-on keverjük. A reakciót kismennyisé-  
gű szárazjég hozzáadásával leállítjuk, majd az  
elegyet etilacetát és víz oldószerek között  
megosztjuk. A szerves fázist telített vizes  
sóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton  
megszárítjuk. Az oldószert vákuumban elpá-  
rologtatjuk, majd a maradékot szilícium-di-  
oxidon (2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) kromatográfi-  
ásan tisztítjuk. 150 mg (38%) kívánt ter-  
méket kapunk. O. p.: 106–107 °C.

NMR (piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ): 2,05(s, 3H), 2,76(m,  
1H), 3,15(m, 1H),  
3,54 (d, 1H, J=12Hz),  
3,74 (s, 3H),  
4,04 (dd, 1 H, J=  
=12,5 Hz), 4,19 (d,  
1 H, J=12 Hz), 5,12  
(t, 1 H, J=12Hz),  
5,36 (dd, 1 H, J=  
=10, 5Hz), 10,20  
(széles s, 1 H).

IR (KBr): 3450, 3300, 1725, 1652, 1615, 1580,  
1495, 1445, 1335, 1220, 1010 cm<sup>-1</sup>;  
UV (CH<sub>3</sub>OH,  $\lambda_{\max}$ ) 218, 329, 514 nm.

Elemanalízis a C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> képlet alapján:  
Számított: C: 52,04; H: 5,14; N: 14,28;  
Mért: C: 52,03; H: 5,15; N: 14,20.

#### 8. példa

7-[(etoxi-karbonil)-amino]-9a-metoxi - mito-  
zán [(BYM-25082), (8) képlet]  
334 mg (1 mmól) mitomicin C-ből, 96 mg  
50%-os olajos nátrium-hidrid-szuszenzióból  
(2 mmól) és 450 mg (p-nitro-benzil)-etil-  
karbonátból kiindulva a 7. példa eljárása  
szerint állítjuk elő a kívánt terméket. 150 mg

14  
terméket kapunk (37%). O. p.: 100–102 °C.  
NMR (piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ):

1,16(t, 3H, J=7Hz), 2,09  
(s, 3H), 2,77(m, 1H), 3,14  
(d, 1H, J=4Hz), 3,26  
(s, 3H), 3,54(dd, 1H, J=  
=13,2Hz), 4,02(dd, 1H,  
J=12, 5Hz), 5,10(t, 1H,  
J=12Hz), 5,40(dd, 1H,  
J=10, 5Hz);

IR (KBr): 3460, 3300, 1740, 1655, 1620, 1580,  
1495, 1335, 1220, 1060 cm<sup>-1</sup>.

UV (CH<sub>3</sub>OH,  $\lambda_{\max}$ ) 218, 330, 515 nm.  
Elemanalízis a C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0,75H<sub>2</sub>O alapján:  
Számított: C: 51,55; H: 5,64; N: 13,34;  
Mért: C: 51,52; H: 5,64; N: 13,47.

#### 9. példa

7-[(2-metoxi-etoxi-karbonil)-amino]-9a-met-  
oxi-mitozán [(BYM-25071), (9) képlet]  
688 mg (2 mmól) mitomicin C-ből, 192 mg  
(4 mmól) 50%-os olajos nátrium-hidrid-  
diszperzióból és 96 mg (4 mmól) (2-metoxi-  
etil)-(p-nitro-benzil)-karbonátból kiindulva  
a 7. példa szerinti eljárással állítjuk elő a  
kívánt terméket. 300 mg kívánt anyagot ka-  
punk (35%). O. p.: 82–84 °C;

NMR (piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ):

1,92(s, 3H), 2,90(m, 2H),  
3,24(s, 3H), 3,45(s, 3H),  
3,52–3,80(m, 4H), 4,11  
(d, 1H, J=12Hz), 4,24–  
4,38 (m, 2H), 4,44–4,84  
(m, 4H), 7,47(s, 1H);

IR (KBr): 3450, 1715, 1655, 1585, 1505, 1450,  
1340, 1225, 1065 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·0,25H<sub>2</sub>O képlet  
alapján:

Számított: C: 51,76; H: 5,60; N: 12,71;

Mért: C: 52,09; H: 5,50; N: 12,72.

#### 10. példa

7-[(izopropil-amino-karbonil)-amino]-9a-  
metoxi-mitozán [(BYM-25003), (10) képlet]  
668 mg (2 mmól) mitomicin C és 192 mg  
(4 mmól) 50%-os olajos nátrium-hidrid-disz-  
perzió elegyéhez nitrogén-atmoszférában 8 ml  
száraz dimetil-formamidot adunk, és az olda-  
tot 20 percig szobahőmérsékleten keverjük,  
majd -25 °C-ra hűtjük. Ezután 340 mg  
(4 mmól) izopropil-izocianátot adunk hozzá, és  
további 1 óráig -25 °C-on keverjük. A reak-  
ciót kismennyiségű szilárd szén-dioxid hoz-  
záadásával leállítjuk, majd a reakcióelegyet  
EtOAc és víz között megosztjuk. A szerves  
fázist telített vizes sóoldattal mossuk, ná-  
trium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert  
vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot  
szilícium-dioxidon kromatográfiásan (3%  
CH<sub>3</sub>OH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) tisztítjuk és 140 mg (17%)  
kívánt terméket kapunk. O. p.: 163–165 °C;  
O. p.: 163–165 °C;

NMR (piridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ ):

1,19(d, 6H, J=6Hz), 2,22  
(s, 3H), 2,75(m, 1H), 3,12

15  
(d, 1H, J=4Hz), 3,22 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, J=12, 2Hz), 3,94 (dd, 1H, J=10, 5Hz), 4,12 (szépt., 1H, J=6Hz), 4,24 (d, 1H, J=12Hz), 4,75 (t, 1H, J=10Hz), 5,26 (dd, 1H, J=10, 5Hz), 7,80 (d, 1H, J=7Hz), 8,46 (s, 1H).  
IR (KBr): 3340, 3300, 1700, 1630, 1455, 1320, 1215, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .  
UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 219, 238 (sh), 348, 520 nm.  
Elemanalízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 52,71; H: 5,99; N: 16,17;  
Mért: C: 53,01; H: 6,03; N: 15,86;  
Egy nagyobb  $R_f$  értékű frakció az 1a-(izopropil-amino-karbonil)-[(izopropil-amino-karbonil)-amino]-9a-metoxi-mitozánt tartalmazza: 120 mg (24%);  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 1,20 (m, 12H), 2,22 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H, J=12, 2Hz), 3,78-4,30 (m, 3H), 3,87 (d, 1H, J=4Hz), 4,16 (d, 1H, J=12Hz), 4,78 (t, 1H, J=10Hz), 5,30 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 7,86 (d, 1H, J=7Hz), 8,40 (s, 1H), 8,53 (d, 1H, J=7Hz);

#### 11. példa

7-[(ciklohexil-amino -karbonil)-amino] -9a-metoxi-mitozán [(BMY-6936), (11) képlet]  
334 mg (1 mmól) mitomicin C-ből, 96 mg (2 mmól) 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióból és 250 mg (2 mmól) ciklohexil-izocianáttól kiindulva a 10. példa eljárása szerint állítjuk elő a kívánt terméket. Termelés 100 mg (22%); O.p.: 138–140 °C;  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 1,06-1,72 (m, 10H), 1,96-2,15 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,75 (széles d, 1H, J=4Hz), 3,12 (d, 1H, J=4Hz), 3,22 (s, 3H), 3,56 (d, 1H, J=13Hz), 3,95 (dd, 1H, J=12, 5Hz), 4,27 (d, 1H, J=13Hz), 5,00 (t, 1H, J=13Hz), 5,28 (dd, 1H, J=12, 5Hz), 7,88 (d, 1H, J=8Hz), 8,52 (s, 1H);  
IR (KBr): 3380, 1710, 1695, 1675, 1585, 1535, 1340, 1220, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .  
UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 218, 236 (sh), 348, 520 nm.  
Elemanalízis a  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 55,86; H: 6,50; N: 14,81;  
Mért: C: 55,83; H: 6,22; N: 14,44.  
Egy nagyobb  $R_f$  értékű frakció 70 mg (14%) 1a -[(ciklohexil -amino -karbonil)-7-[(ciklohexil-amino-karbonil)-amino] -9a-metoxi-mitozánt tartalmaz.  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 1,1-1,7 (m, 20H), 1,9-2,2 (m, 2H), 2,28 (s, 3H),

16

3,19 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H, J=13, 2Hz), 3,86 (d, 1H, J=5Hz), 3,94 (dd, 1H, J=11, 5Hz), 4,14 (d, 1H, J=13Hz), 4,78 (t, 1H, J=11Hz), 5,33 (dd, 1H, J=11, 5Hz), 7,94 (d, 1H, J=7Hz), 8,50 (s, 1H), 8,64 (d, 1H, J=7Hz);

#### 12. példa

7-[(benzil-amino-karbonil)-amino] -9a-metoxi-mitozán [(BL-6955), (12) képlet]  
668 mg (2 mmól) mitomicin C-ből, 192 mg (4 mmól) 50%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióból és 536 mg (4 mmól) benzil-izocianáttól kiindulva a 10. példa eljárása szerint állítjuk elő a kívánt terméket. Termelés 110 mg (12%); O.p.: 145–147 °C;  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 2,24 (x, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,12 (d, 1H, J=5Hz), 3,23 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H, J=13, 2Hz), 3,96 (dd, 1H, J=10, 5Hz), 4,24 (d, J=13Hz), 4,68 (d, 2H, J=6Hz), 5,05 (t, 1H, J=10Hz), 5,27 (dd, 1H, J=10, 5Hz), 7,2-7,7 (m, 5H), 8,5-8,7 (m, 2H);  
IR (KBr): 3310, 1700, 1650, 1620, 1565, 1475, 1340, 1212, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ;  
UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 217, 240 (sh), 346, 515 nm;  
Elemanalízis a  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$  képlet alapján:  
Számított: C: 58,53; H: 5,45; N: 14,84;  
Mért: C: 58,93; H: 5,45; N: 14,14.

#### 13. példa

7-(ciklopropán-karbonil-amino)- 9a-metoxi-mitozán [(BL-6906), (13) képlet]  
668 mg (2 mmól) mitomicin C-ből, 4 mmól nátrium-hidridből és 370 mg (2 mmól) ciklopropán-karbonsav-N-hidroxi -szukcinimid-észterből kiindulva az 1. példa eljárása szerint állítjuk elő a kívánt terméket. Szilikagélen (2%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) végrehajtott kromatográfiás tisztítással 60 mg (8%) kívánt anyagot kapunk; O.p.: 102–104 °C.  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 0,70-0,84 (m, 2H), 1,00-1,25 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,51 (széles d, 1H, J=11Hz), 3,99 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 4,19 (d, 1H, J=11Hz), 5,03 (t, 1H, J=10Hz), 5,31 (dd, 1H, J=10, 4Hz), 10,17 (széles s, 1H);  
IR (KBr): 3420, 3320, 1700, 1580, 1430, 1330, 1210, 1056  $\text{cm}^{-1}$ ;  
UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 220, 330, 510;  
Elemanalízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 55,00; H: 5,59; N: 13,50;  
Mért: C: 55,16; H: 5,88; N: 12,86;

**14. példa**

7-(diethyl-tiofoszforil-amino)-9a-metoxi-mitozán [(BL-6938), (14) képlet]  
450 mg (13,5 mmól) mitomicin C-ből, 2,7 mmól nátrium-hidridből és 280 mg (1,49 mmól) diethyl-tiofoszforil-kloridból kiindulva a terméket az 1. példa eljárása szerint állítjuk elő. Szilikagélen (3% CH<sub>3</sub>OH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) végrehajtott kromatográfiás tisztítás után 39 mg (8%) 1a-(diethyl-tiofoszforil)-7-(diethyl-tiofoszforil-amino)-9a-metoxi-mitozánt (BL-6934) kapunk: O.p.: 47–49 °C; NMR(piridin-d<sub>5</sub>, δ): 1,24(t,6H,J=7Hz), 2,31

(d,3H,J=1Hz), 2,76(m, 1H), 3,14(m,1H), 3,22 (s,3H), 3,55(széles d, 1H,J=10Hz), 4,0(dd, 1H,J=1, 4Hz), 4,15-4,42 (m,5H), 5,04(t,1H,J=11Hz), 5,40(dd,1H,J=11, 4Hz);

IR(KBr): 3450, 3350, 3210, 1720, 1640, 1625, 1580, 1425, 1320, 1015, 960, 810, 785 cm<sup>-1</sup>.

UV(CH<sub>3</sub>OH, λ<sub>max</sub>) 212, 345, 515 nm; Elemanalízis a C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> képlet alapján:

Számított: C: 43,26; H: 5,68; N: 8,77;

Mért: C: 43,29; H: 5,41; N: 8,83;

Egy kisebb R<sub>f</sub> értékű frakció a kívánt terméket tartalmazza; O.p.: 76–79 °C, termelés 91 mg (14%);

NMR(piridin-d<sub>5</sub>, δ): 1,06-1,32(m,12Hz), 2,28 (d,3H,J=1Hz), 3,28(s, 3H), 3,30-3,76(m,3H), 4,00-4,40(m,10H), 4,72 (t,1H,J=11Hz), 5,74 (dd,1H,J=11, 5Hz);

IR(KBr): 3450, 3280, 3210, 1715, 1620, 1575, 1425, 1325, 1015, 960, 780 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>PS képlet alapján: Számított: C: 46,91; H: 5,60; N: 11,52;

Mért: C: 47,02; H: 5,53; N: 11,88.

**15. példa**

N<sup>1a</sup>-(benziloxi-karbonil)-7-(benziloxi-karbonil-amino)-9a-metoxi-mitozán [(BMY-25072), (15) képlet]

668 mg mitomicin C-ből (2 mmól), 4 mmól nátrium-hidridből és 997 mg (4 mmól) benzil-(N-hidroxi-szukcinimid)-karbonátból kiindulva a 7. példa eljárása szerint állítjuk elő a kívánt terméket. Szilikagélen (2% CH<sub>3</sub>OH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) végrehajtott kromatográfiás tisztítással 490 mg (41%) kívánt terméket kapunk: O.p.: 68–70 °C;

NMR (piridin-d<sub>5</sub>, δ): 2,09(s,3H), 3,20(s,3H), 3,42-3,60(m,2H), 3,84 (d,1H,J=4Hz), 4,08(dd, 1H,J=11, 5Hz), 4,32 (d,1H,J=13Hz), 4,86 (t,1H,J=11Hz), 5,27 (s,2H), 5,36(s,2H), 5,61 (dd,1H,J=11, 5Hz), 7,24-7,55(m,10H), 10,50 (széles s, 1H);

IR(KBr): 3460, 3360, 1725, 1652, 1585, 1495, 1260, 1212, 1177, 1015 cm<sup>-1</sup>;

Elemanalízis a C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> képlet alapján: Számított: C: 61,79; H: 5,24; N: 9,63;

Mért: C: 61,68; H: 5,02; N: 9,30;

Amennyiben az 1–15. példák bármelyikében a mitomicin C kiindulási anyag helyett N<sup>1a</sup>-szubsztituált analógot alkalmazunk, a példákban előállított vegyületekkel analóg vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben az (I) általános képletben R<sup>1</sup> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport. Az N<sup>1a</sup>-szubsztituált mitomicin C kiindulási anyagokat Matsui és munkatársai [J. Antibiotics, 21, No.3. 189–198(1968)] által leírt eljárással állíthatjuk elő. Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az R<sup>1</sup> csoport jelentése megegyezik az R<sup>7</sup> jelentésével, diszubsztituált reakciótermékek és a korábban leírt példákban megadott módon izolálhatók. Megfelelően megválasztott reakciókörülmények között a diszubsztituált termék aránya megnövelhető. Az N<sup>1a</sup>-helyzetben acil-csoportot tartalmazó mitomicin C kiindulási anyagok Matsui és munkatársai által a 3,4500,705 számú Amerikai Egyesült Államokbeli szabadalmi leírásban leírt eljárással állíthatók elő (bejelentve 1969. jún. 17.).

**16. példa**

7-(acetyl-amino)-9a-metoxi-1a-metil-mitozán [(BL-6916), (16) képlet]

348 mg (1 mmól) porfiromicinből, 2 mmól nátrium-hidridből és 314 mg (2 mmól) ecetsav N-hidroxi-szukcinimid-észterből kiindulva az 1. példa eljárása szerint állítjuk elő a terméket. Szilikagélen (10% CH<sub>3</sub>OH—CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) végrehajtott kromatográfiás tisztítás segítségével 40 mg (10%) kívánt terméket kapunk: O.p.: 101–103 °C;

NMR (piridin-d<sub>5</sub>, δ): 2,05(s,3H), 2,14(dd,1H, J=4, 2Hz), 2,23(s,3H), 2,27(s,3H), 2,52(d,1H, J=4Hz), 3,16(s,3H), 3,42(dd,1H,J=13,2Hz), 3,93(dd,1H,J=12, 4Hz), 4,08 (d,1H,J=13Hz), 4,74 (t,1H,J=10Hz), 5,24(dd,1H,J=10, 4Hz), 10,04 (széles s, 1H);

IR(KBr): 3430, 3320, 1700, 1650, 1615, 1575, 1435, 1320, 1245, 1060 cm<sup>-1</sup>.

UV(CH<sub>3</sub>OH, λ<sub>max</sub>/ 221, 245(sh), 329, 515 nm; Elemanalízis a C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>·0,5H<sub>2</sub>O képlet alapján:

Számított: C: 54,13; H: 5,80; N: 13,72;

Mért: C: 54,37; H: 5,71; N: 13,88;

**17. példa**

7-[(3-etoxikarbonil-propionil)-amino]-9a-metoxi-mitozán [(BL-6920), (17) képlet]

334 mg (1 mmól) mitomicin C-ből, 2 mmól nátrium-hidridből és 486 mg (2 mmól) monoetil-szukcinát-N-hidroxi-szukcinimid-észterből kiindulva az 1. példa eljárása szerint állítjuk elő a terméket. Alumínium-oxidon

19

végrehajtott kromatográfiás tisztítás (2%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) segítségével 130 mg (30%) kívánt terméket kapunk: O.p.: 52–55 °C;  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 1,12(t,3H), 2,08(s,3H), 2,68-3,16(M,6H), 3,22(s,3H), 3,52(széles d, 1H, J=13Hz), 4,00(dd, 1H, J=10, 4Hz), 4,12(q, 2H, J=7Hz), 4,16(d, 1H, J=13Hz), 5,06(t, 1H, J=10Hz), 5,35(dd, 1H, J=10, 4Hz);  
IR(KBr): 3455, 3310, 1720, 1660, 1625, 1580, 1450, 1340, 1300, 1220, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ;  
UV/ $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$  / 220, 240(sh), 334, 515 nm;  
Elemanalízis a  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 52,61; H: 6,19; N: 12,51;  
Mért: C: 53,99; H: 5,69; N: 12,12;

**18. példa**

7-(benzoi- amino)-9a-metoxi-mitozán [(BL-6930), (18) képlet]  
668 mg mitomicin C-ből (2 mmól), 4 mmól, nátrium-hidridből és 730 mg (3 mmól) (p-nitro-fenil)-benzoáttól kiindulva az 1. példa eljárása szerint állítjuk elő a terméket. Alumínium-oxidon (2%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) végrehajtott kromatográfiás tisztítással 150 mg (17%) kívánt terméket kapunk; O.p.: 129–130 °C;  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 2,12(s,3H), 2,80(m, 1H), 3,18(m, 1H), 3,25(s,3H), 3,54(széles d, 1H, J=13Hz), 4,01(dd, 1H, J=10, 4Hz), 4,23(d, 1H, J=13Hz), 5,04(t, 1H, J=10Hz), 5,33(dd, 1H, J=10, 4Hz), 10,00(széles d, 1H);  
IR (KBr): 3460, 3360, 3210, 1715, 1660, 1640, 1585, 1480, 1260, 1070  $\text{cm}^{-1}$ ;  
UV( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 215, 236(sh), 337, 515 nm;  
Elemanalízis a  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 57,89; H: 5,29; N: 12,27;  
Mért: C: 57,71; H: 5,29; N: 12,27;

**19. példa**

7-[(2-klór-etil-amino-karbonil)- amino] -9a-metoxi-mitozán [(BL-6931), (19) képlet]  
334 mg (1 mmól) mitomicin C-ből, 2 mmól nátrium-hidridből és 211 mg (2 mmól) 2-klór-etil-izocianáttól kiindulva a 10. példa eljárása szerint állítjuk elő a terméket. Alumínium-oxidon végrehajtott kromatográfiás elválasztással (3%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 50 mg (11%) kívánt terméket kapunk; O.p.: 118–120 °C;  
NMR (piridin- $d_5$ ,  $\delta$ ): 2,30(s,3H), 2,73(m, 1H), 3,13(m, 1H), 3,20(s,3H), 3,64(széles d, 1H, J=13Hz), 3,80(m, 4H), 3,96(dd, 1H, J=10, 4Hz), 4,23(d, 1H,

20

J=13Hz), 5,02(t, 1H, J=10Hz), 5,28(dd, 1H, J=10, 4Hz), 7,80(széles s, 1H), 8,46(széles t, 1H);

IR(KBr) 3410, 3300, 1720, 1620, 1560, 1440, 1330, 1220, 1055  $\text{cm}^{-1}$ ;  
UV( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\lambda_{\text{max}}$ ) 218, 238(sh), 296, 345, 520 nm;  
Elemanalízis a  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  képlet alapján:  
Számított: C: 48,16; H: 5,16; N: 15,60;  
Mért: C: 48,21; H: 5,16; N: 15,27;

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás a (III) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

- 20  $\text{R}^1$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, (1–4 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (3–8 szénatomos cikloalkil)-amino-karbonil- vagy 7–10 szénatomos fenil-alkoxi-karbonil-csoport, és
- 25  $\text{R}^7$  jelentése (IV), (VI), (VIII), (XI) vagy (XV) általános képletű csoport, ahol
- 30  $\text{R}^a$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, »A« csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, 7–10 szénatomos fenil-alkil- vagy 3–8 szénatomos cikloalkil-csoport,
- 35  $\text{R}^b$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsopottal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy 7–10 szénatomos fenil-alkil-csoport,
- 40 »A« jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-csoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a m i t o m i c i n C-t vagy annak  $\text{N}^1$ -(1–4 szénatomos)-alkil-származékát 1–2 mólekvalens mennyiségű (XVI), (XVIII), (XX), (XXIII) vagy (XXVII) általános képletű, ahol az általános képletben
- 50 X jelentése könnyen lehasadó csoport, előnyösen halogénatom, p-nitrofenil-oxi-csoport vagy szukcinimid-oxi-csoport és
- 55  $\text{R}^a$  és  $\text{R}^b$  jelentése a fent megadott, acilezőszerrel reagáltatjuk aprotikus poláros, szerves oldószerben, –60 °C – +25 °C közötti hőmérsékleten, és kívánt esetben elválasztjuk a mono- és diacil-származékokat.
- 60 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, h o g y a m i t o m i c i n C-t dimetil-formamidban 1,0–1,5 mólekvalens mennyiségű nátrium-hidriddel reagáltatjuk, és így a mitomicin C anionos formáját állítjuk elő, majd ezt 1–2 mólekvalens (XVI), (XVIII), (XX), (XXIII) vagy (XXVII) általános
- 65

11

képletű acilezőszerrel, ahol X jelentése az 1. igénypont szerinti könnyen lehasadó csoport,  $R^a$  és  $R^b$  jelentése az 1. igénypontban megadott, reagáltatjuk aprotikus poláros, szerves oldószerben,  $-60^\circ\text{C}$ – $+25^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten, és kívánt esetben elválasztjuk a mono- és diacil-származékokat.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, az az a l j e l l e m e z v e, hogy aprotikus poláros oldószerként dimetil-formamidot vagy piridint alkalmazunk.

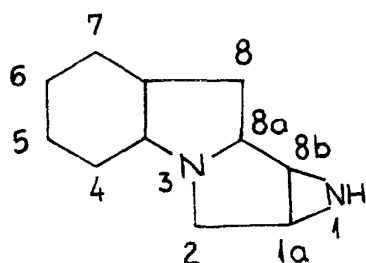
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (III) általános képletű

vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom és  $R^7$  az 1. igénypontban megadott, az az a l j e l l e m e z v e, hogy megfelelően szubsztituált acilezőszereket alkalmazunk.

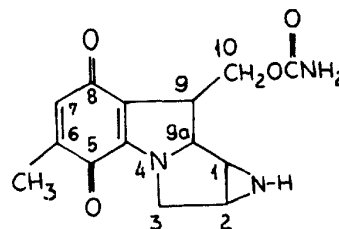
5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^7$  jelentése 1–7 szénatomos alkanoilcsoport, az az a l j e l l e m e z v e, hogy megfelelően szubsztituált acilezőszereket alkalmazunk.

7 lap rajz képletekkel

Int.Cl. C 07 D 487/14; A 61 K 31/40

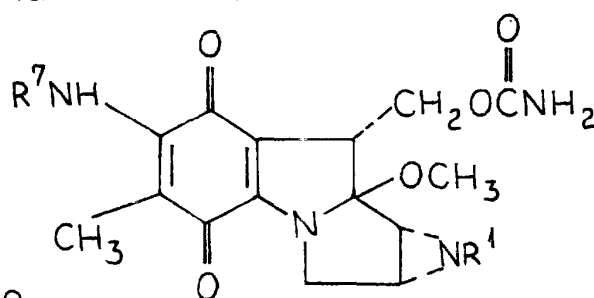


( I )

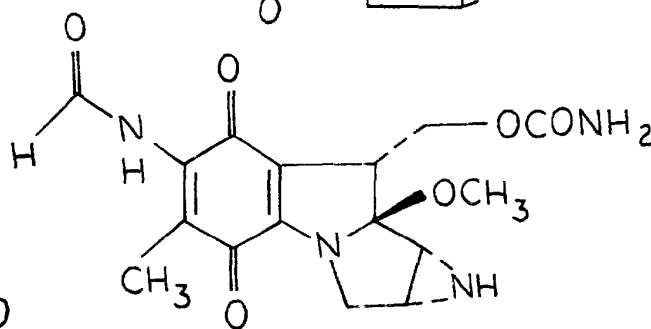


MITOZÁN

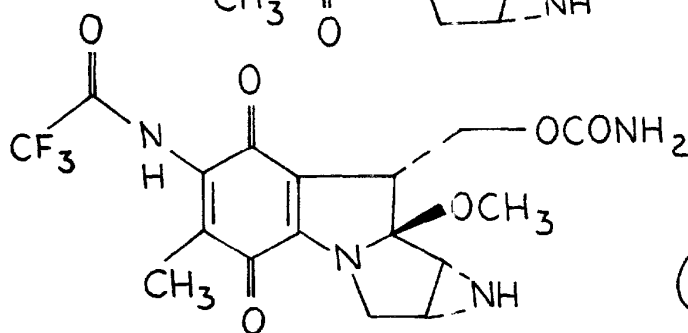
( II )



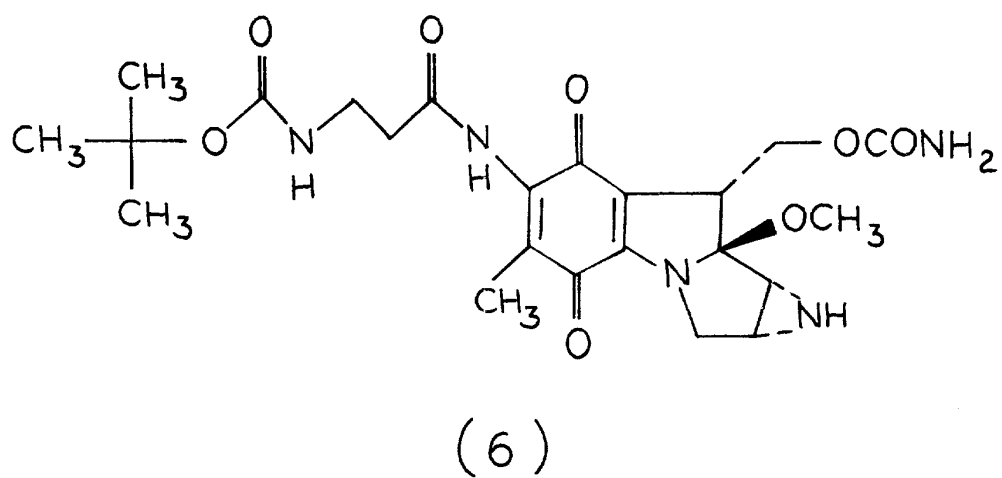
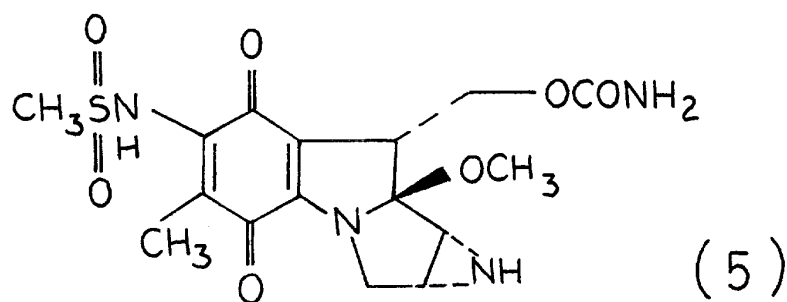
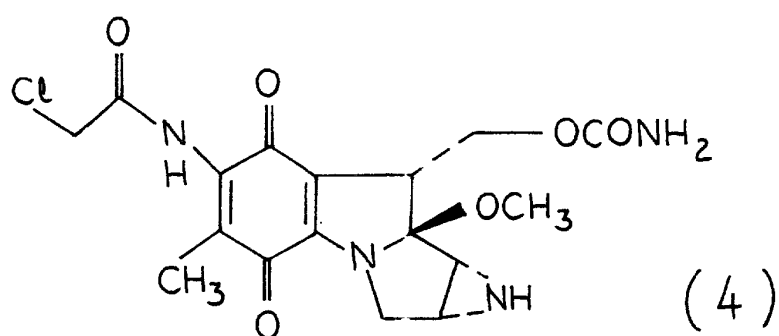
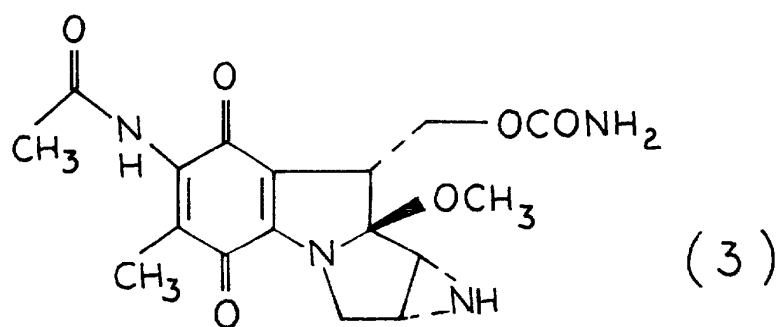
( III )

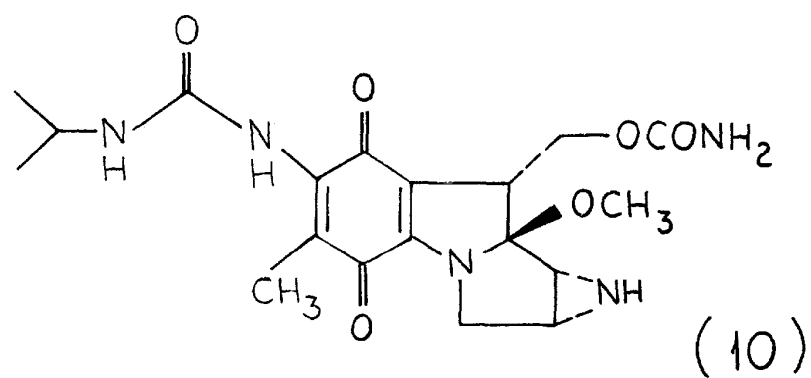
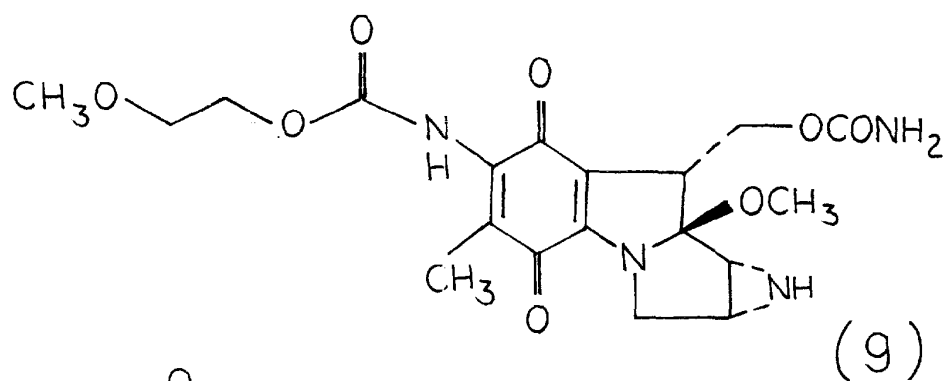
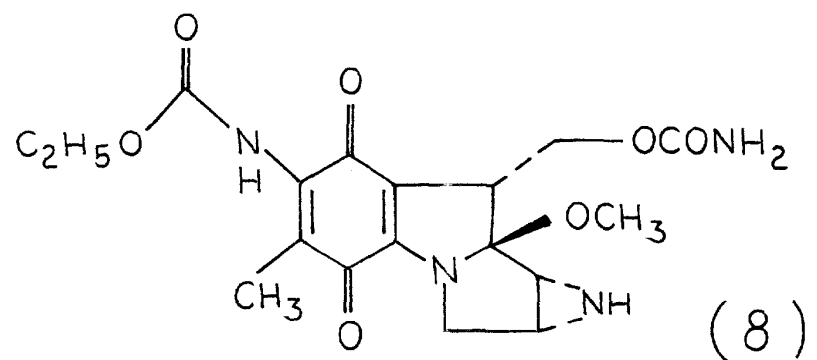
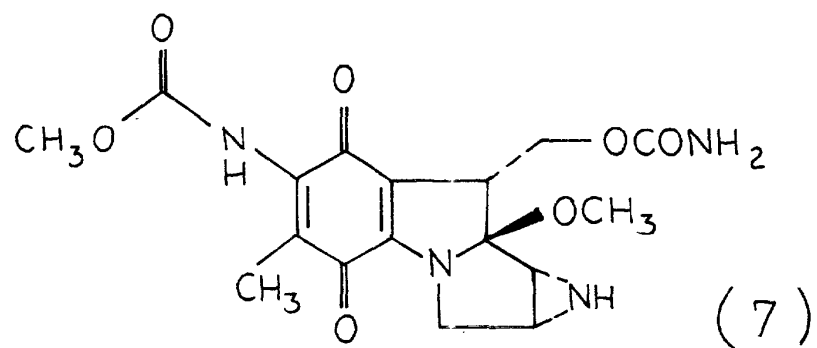


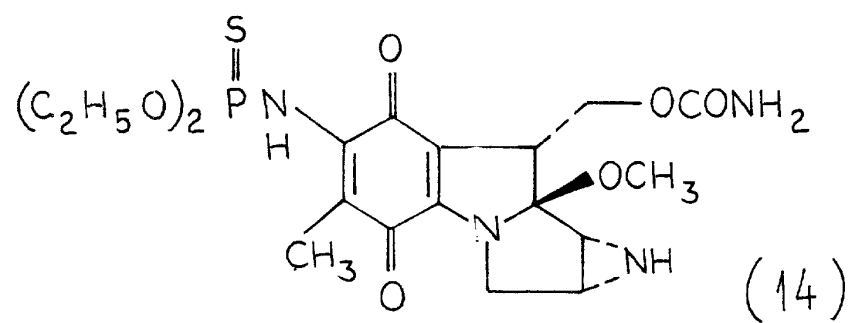
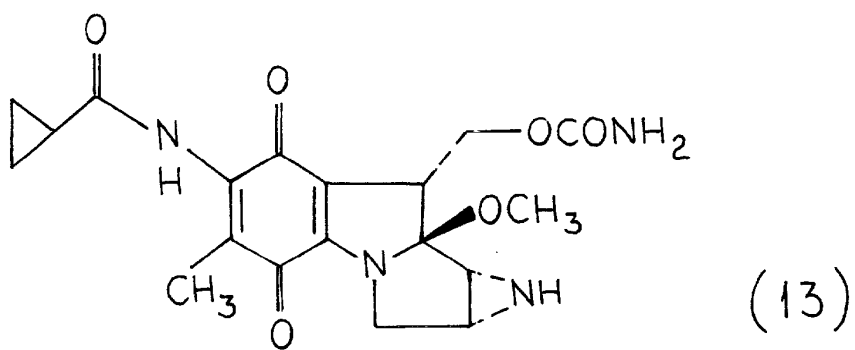
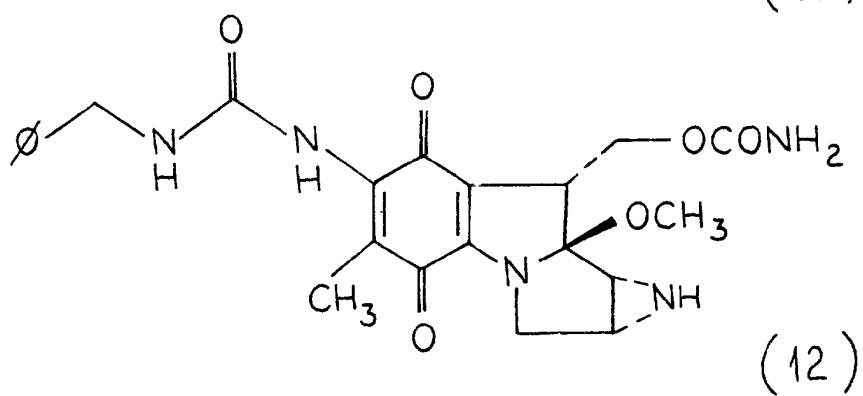
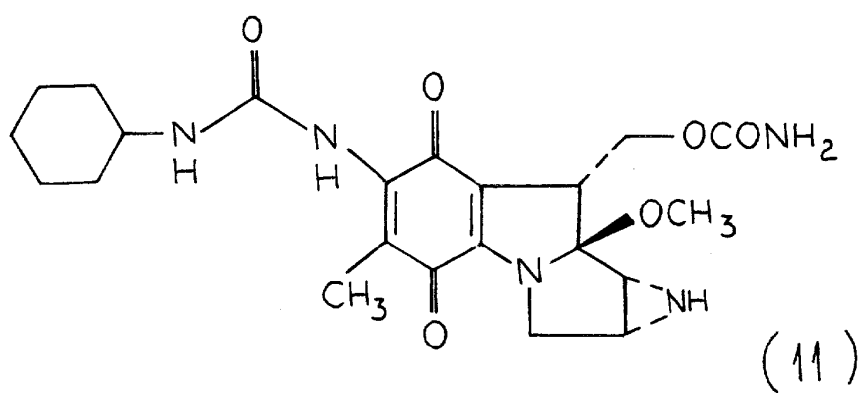
( 1 )

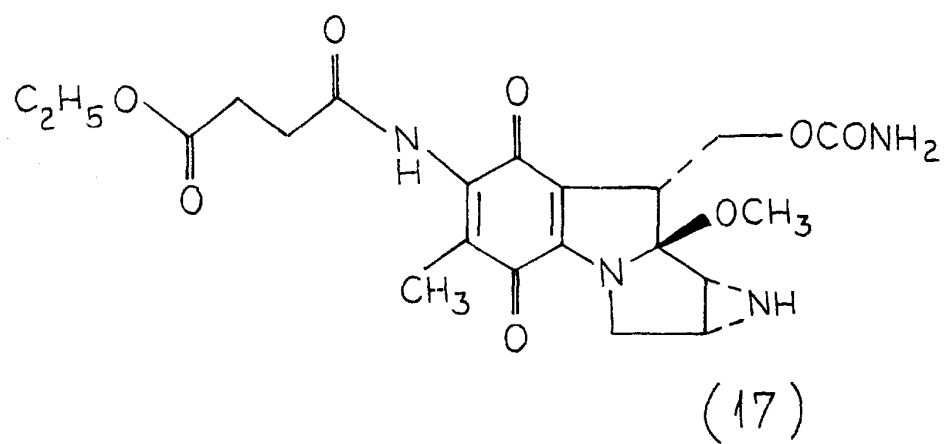
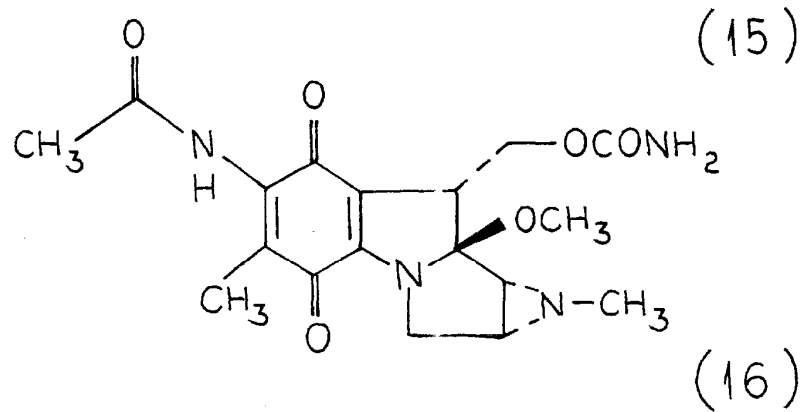
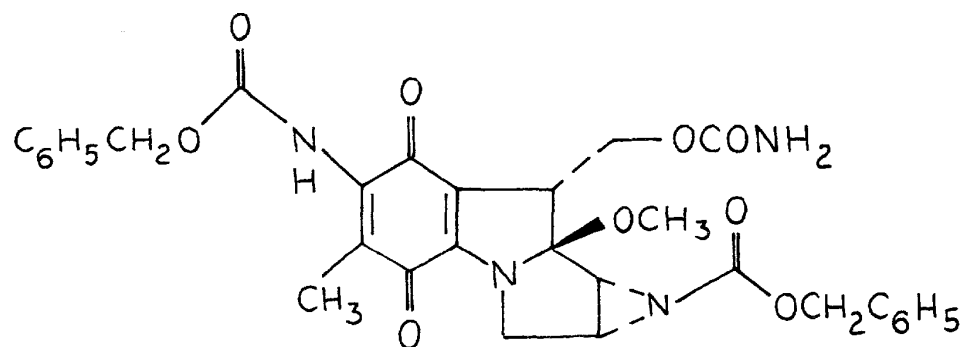


( 2 )

Int.Cl<sub>4</sub> C 07 D 487/14; A 61 K 31/40

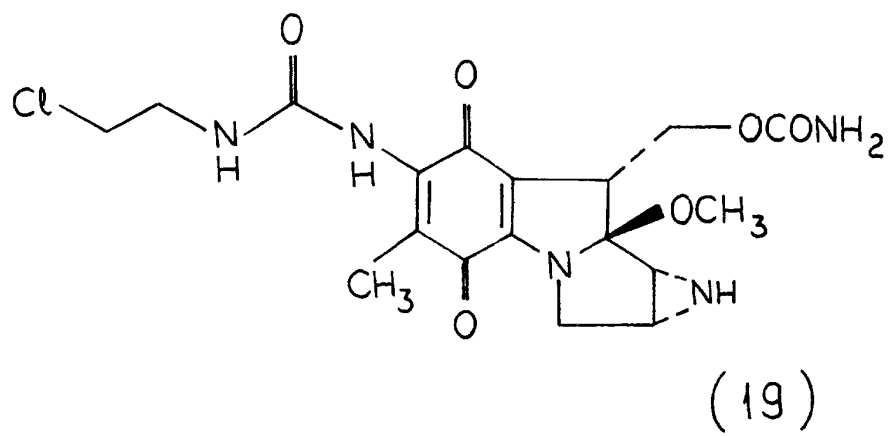
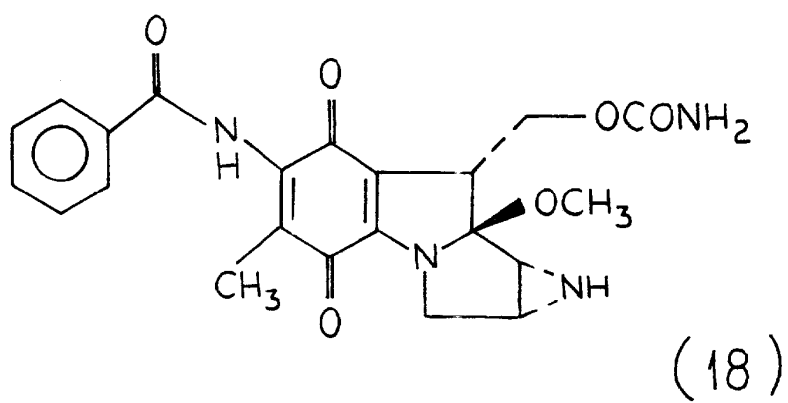
Int.Cl<sub>4</sub> C 07 D 487/14; A 61 K 31/40

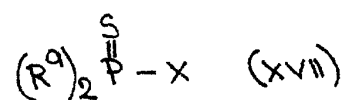
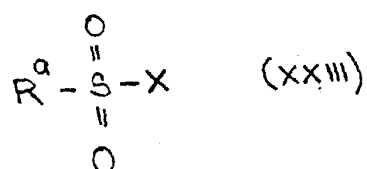
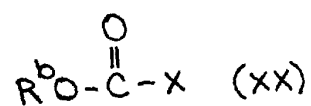
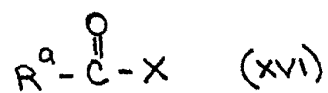
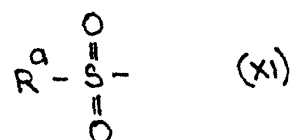
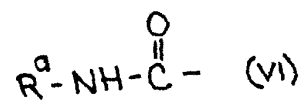




193245

Int.Cl<sub>4</sub> C 07 D 487/14, A 61 K 31/40





Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Fimer Zoltán osztályvezető  
№ 4248. Nyomda-pari vállalat, Uzsgorod