



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 2191/82
- (22) Indleveringsdag: 14 maj 1982
- (41) Alm. tilgængelig: 16 nov 1982
- (44) Fremlagt: 27 maj 1991
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 15 maj 1981 US 264187

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/14
 //(C 07 D 487/14
 C 07 D 203:00
 C 07 D 209:00
 C 07 D 295:00)

- (71) Ansøger: *University Patents, Inc., a Delaware corporation; 537 Newtown Avenue; Norwalk; Connecticut 06851, US
- (72) Opfinder: William A. *Remers; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

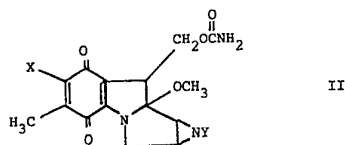
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk aktive mitosanforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

DE 2837383 A1
 US pat. nr. 3332944

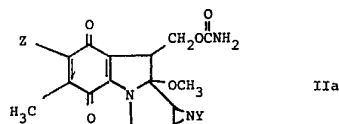
(57) Sammendrag: 2191-82

Hidtil ukendte mitomycinderivater er angivet, der har formelen II:



hvor Y er H eller alkyl, og X er en substitueret quinolinylamino-, pyrazolylamino- eller thiazolaminogruppe, en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe, en substitueret 1-aziridinyl-, 1-piperazinyl-, 1-piperidyl-, pyridylamino- eller anilinogruppe eller en gruppe $\overset{R}{-N-R'}$, hvor R er H eller alkyl, og R' er en eventuelt substitueret nitrogen-

holdig heterocyclisk gruppe, en butyrolactonyl- eller adamantylgruppe eller en substitueret alkylgruppe. Forbindelserne er egnede til behandling af neoplastiske sygdomstilstande. Forbindelserne kan fremstilles ved omsætning af mitomycin A med passende valgte aminforbindelser. Endvidere er angivet hidtil ukendte behandlingsmetoder for neoplastiske sygdomstilstande, der gør brug af forbindelser med formelen IIa:



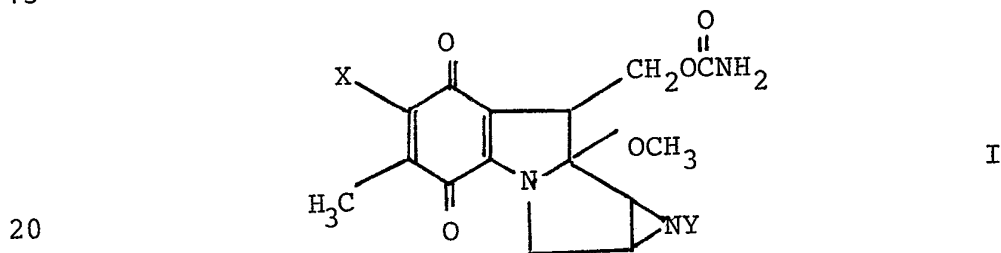
hvor Z afviger fra X ved også at omfatte en N-morpholinyl- eller 1-piperazinylgruppe og ved i stedet for en gruppe $\overset{R}{-N-R'}$ at være en gruppe $\overset{R}{-N-R''}$, hvor R'' foruden de af R' omfattede betydninger også kan være en alkoxy-substitueret phenylgruppe, en carboxyalkylgruppe eller en dialkylaminoalkylgruppe.

1

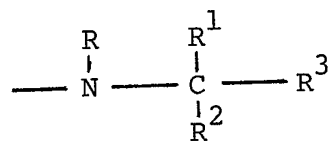
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk aktive mitosanforbindelser med den i krav 1's indledning definerede almene formel II, hvilken fremgangsmåde er karakteriseret ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. De omhandlede forbindelser er anvendelige ved behandling af neoplastiske sygdomstilstande hos dyr.

I US patentskrifterne nr. 4.268.676 og nr. 4.460.599 er redegjort for forskning med henblik på at finde frem til hidtil ukendte og nyttige forbindelser, der er strukturelt beslægtede med mitomycin, og som har antibiotisk aktivitet, lav toxicitet og udviser en betydelig grad af antitumoraktivitet på dyr.

Nærmere angivet beskrives i US patentskrift nr. 4.268.676 forbindelser med den almene formel



hvor Y er hydrogen eller lavere alkyl, og X er en thiazolaminogruppe, en furfurylaminogruppe eller en gruppe med formlen:

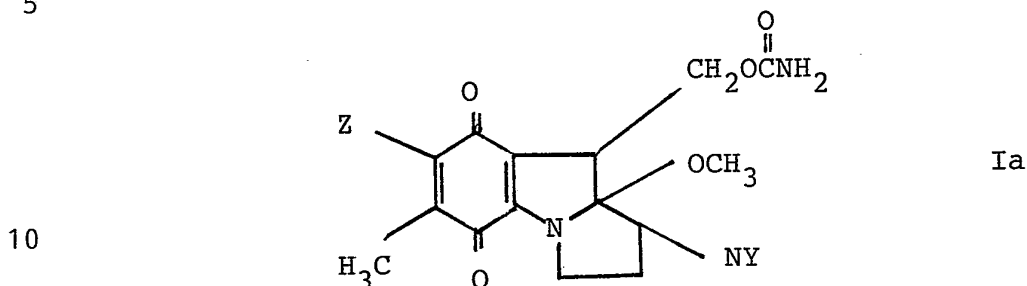


30 hvor R, R¹ og R² er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og R³ er valgt blandt lavere alkenyl, haløgen-(lavere)alkenyl, lavere alkynyl, lavere alkoxykarbonyl, thienyl, formamyl, tetrahydrofuryl og benzensulfonamid.

35

Nævnte U.S. patentskrift omtaler også behandling af neoplastiske sygdomstilstande hos dyr, hvor der anvendes en terapeutisk effektiv mængde af en forbindelse med den almene formel Ia

5

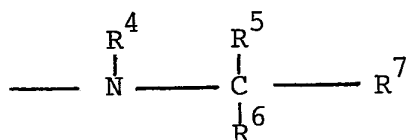


10

hvor Y er hydrogen eller lavere alkyl, og Z er en thiazolaminogruppe, en furfurylaminogruppe, en cyclopropylaminogruppe, en pyridylaminogruppe eller en gruppe med formelen:

15

20



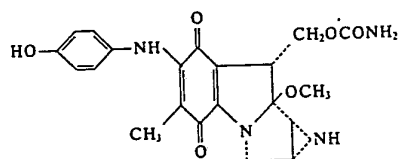
25

hvor R^4 , R^5 og R^6 er ens eller forskellige og er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og R^7 er valgt blandt lavere alkenyl, halogen-(lavere)alkenyl, lavere alkynyl, lavere alkoxy-carbonyl, halogen-(lavere)alkyl, hydroxy-(lavere)alkyl, pyridyl, thienyl, formamyl, tetrahydrofuryl, benzyl og benzensulfonamid.

30

I DE patentskrift nr. 2.837.383 omtales en forbindelse 6-N-(p-hydroxyphenyl)-mitomycin-C med formelen

35

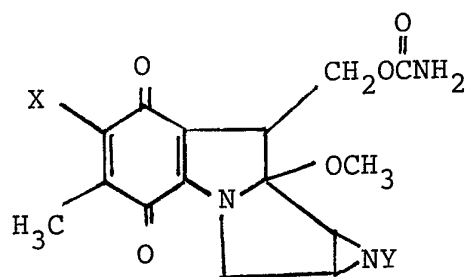


der har tilsvarende egenskaber som de ovenfor omtalte forbindelser.

Der er nu tilvejebragt hidtil ukendte mitosanforbindelser, der er fordelagtige sammenlignet med de hidtil kendte mitosanderivater ved at opvise en gunstigere kombination af antitumor-aktivitet og lav toxicitet.

Opfindelsen tilvejebringer således en analogifremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk aktive mitosanforbindelser med den almene formel

10



II

15

hvor

Y er hydrogen eller lavere alkyl, og

X er en (lavere)alkoxy-substitueret quinolinylaminogruppe eller en (lavere)alkyl-substitueret thiazolaminogruppe eller

20

en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt blandt 1-piperazinyl, 1-pyrrolinyl-, 1-indolinyl-, N-thiazoladinyl-, N-morpholinyl og N-thiomorpholinylgrupper, eller

25

en cyano-, phenyl-, carboxamido- eller (lavere)-alkoxycarbonyl-substitueret 1-aziridinylgruppe eller en (lavere)alkyl- eller formyl-substitueret 1-piperazinylgruppe eller

30

en hydroxy-substitueret piperidylgruppe eller en (lavere)alkoxy-substitueret pyridylaminogruppe eller

en carboxamido-, mercapto- eller methylenedioxy-substitueret anilinogruppe eller

35

en gruppe med formelen $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}' \end{matrix}$,

hvor R' er en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt blandt quinuclidinyl, pyrazolyl, 1-triazolyl,

isoquinolinyl, indazolyl, benzoxazolyl, thiadiazolyl og benzothiadiazolyl, og (lavere)alkyl- og halogen-substituerede derivater deraf, eller
5 en butyrolactonylgruppe eller
en adamantylgruppe eller
en substitueret lavere alkylgruppe valgt blandt
mercapto-(lavere)alkyl, mono-, di- og tri-(lavere)alkoxy-(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio-
10 (lavere)alkyl og (lavere)alkoxycarbonyl-substituerede derivater deraf, cyano-(lavere)alkyl,
mono-, di- og tri-(lavere)alkoxyphenyl)-(lavere)alkyl, phenylcyclo(lavere)alkyl), 1-pyrrolidinyl-(lavere)alkyl, N-(lavere)alkylpyrrolidinyl-(lavere)alkyl og N-morpholinyl-(lavere)alkyl.
15

Med mindre andet er anført, skal angivelsen "lavere" anvendt til "alkyl"-grupper angive ligekædede eller forgrenede grupper med 1-6 C-atomer. Eksempelvis skal
20 "lavere alkyl" betyde og omfatte methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, pentyl- og hexylgrupper såvel som isopropylgrupper, t-butylgrupper og lignende. Tilsvarende skal "lavere" anvendt til "alkoxy" angive en gruppe med 1-6 C-atomer.

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at mytomycin A eller N-alkyl-mitomycin A omsættes med en egnet amin, og at den opnåede forbindelse isoleres fra reaktionsblandingen.
25

De anvendte reaktioner giver sædvanligvis det ønskede produkt i form af et krystallisk fast stof, der let
30 opløses i alkohol.

N-Alkylmitomycin A fremstilles ud fra mitomycin C, f.eks. ved fremgangsmåderne generelt omtalt af Cheng et al., J. Med. Chem., 20, Nr. 6, 767-770 (1977).

Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse har anti-bakteriel aktivitet over for gram-positive og gram-negative mikroorganismer på en lignende
35 måde som konstateret for de naturligt forekommende mito-

myciner, og de er således potentielt anvendelige som terapeutiske midler ved behandling af bakterieinfektioner hos mennesker og dyr.

Anvendeligheden af forbindelser med formelen II ved antineoplastisk terapeutiske metoder fremgår af resultaterne fra in vivo-testmetoder, hvor forbindelserne anvendes i varierende dosismængder på mus, der har fået induceret en P338-leukæmitilstand. Forsøgene blev gennemført ifølge "Lymphocytic Leukemia P338 - Protocol 10 1.200", publiceret i Cancer Chemotherapy Reports, Del 3, bind 3, Nr. 2, side 9 (september 1972). Kort beskrevet indebar forsøgene anvendelse af testforbindelsen på CDF¹-hunmus, der forud var inficeret med 10⁶ ascites-celler implanteret intraperitonealt. Testforbindelserne blev 15 kun indgivet på den første forsøgsdag, og dyrene blev overvåget, blandt andet med hensyn til vitalitet, over en periode på 35 dage.

Testningsresultater for forbindelserne ifølge eksemplerne 1-37 er anført i nedenstående Tabel I. De anførte data inkluderer optimal dosis ("O.D."), dvs. den 20 dosis i mg/kg legemsvægt for dyret, ved hvilken de maksimale terapeutiske effekter til stadighed er konstateret. Ligeledes omfattet er den gennemsnitlige overlevelsestid ("median survival time") ("MST") udtrykt som MST for forsøgsdyrene sammenlignet med MST for kontroldyr x 100 25 ("% T/C", hvor T = Test og C = Kontrol). I forbindelse med den ovenfor anførte in vivo P338-testmetode angiver en % T/C-værdi på 125 eller højere betydelig antineoplastisk terapeutisk aktivitet. Den laveste dosis i mg/kg 30 legemsvægt, ved hvilken værdien 125 for % T/C-værdien opnås, kendes som den mindste effektive dosis ("MED"). Disse doser er også angivet i Tabel I. Det skal bemærkes, at de usædvanligt høje MST-værdier, der er opnået ved P338-tests rapporteret i Tabel I, også er tegn på fraværelse 35 af væsentlig toxicitet hos forbindelserne i de angivne doser.

6

Tabel I

	<u>Eksempel</u>	<u>Optimal dosis</u> <u>mg/kg</u>	<u>MST</u> <u>som % T/C</u>	<u>MED</u>
5	1	12,8	339	0,2
	2	3,2	211	0,4
	3	12,8	150	0,8
	4	6,4	211	0,2
	5	6,4	178	0,4
10	6	25,6	144	12,8
	7	6,4	175	0,8
	8	25,6	255	1,6
	9	25,6	239	1,6
	10	12,8	217	0,8
15	11	6,4	131	3,2
	12	12,8	217	1,6
	13	25,6	178	1,6
	14	12,8	222	0,8
	15	6,4	200	0,8
20	16	12,8	313	< 0,2
	17	6,4	172	0,4
	18	6,4	134	1,6
	19	3,2	167	< 0,2
	20	12,8	194	0,4
25	21	12,8	183	0,2
	22	25,6	206	0,2
	23	12,8	161	0,8
	24	6,4	232	0,4
	25	12,8	216	0,2
30	26	25,6	222	0,2
	27	3,2	261	< 0,2
	28	25,6	> 333	0,8
	29	25,6	150	6,4
	30	12,8	205	1,6
35	31	25,6	170	1,6

(fortsættes)

Tabel I (fortsat)

	<u>Eksempel</u>	<u>Optimal dosis</u> <u>mg/kg</u>	<u>MST</u> <u>som % T/C</u>	<u>MED</u>
	32	12,8	205	0,8
5	33	25,6	132	6,4
	34	12,8	172	3,2
	35	25,6	188	1,6
	36	25,6	200	6,4
10	37	12,8	> 211	< 0,2

Blandt de mest foretrukne af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser anvendt som antineoplastiske midler er de, der udviser en relativ livsforlængende evne på mere end det dobbelte af den relative livsforlæn-

15 gende evne, der almindeligvis karakteriseres som bevis på tydeligt terapeutisk potentiel, dvs. dem med en MST-værdi % T/C højere end 2 x 125. Klassen af sådanne forbindelser ses at omfatte forbindelserne fra eksemplerne 1, 8, 16, 27 og 28.

20 Som det fremgår af Tabel I, viste indledningsvise enkeltdoser så små som 0,2 mg/kg betydelig antineoplastisk langtidsvirkning. Følgelig kan ved terapeutisk behandling anvendes enhedsdoser så små som 0,001 mg eller så store som 5 mg, fortrinsvis fra 0,004 mg til 1,0 mg,

25 af forbindelserne som aktiv bestanddel i et egnet farmaceutisk præparat. Sådanne præparater kan anvendes i et dagligt program, der kræver fra 0,1 mg til 100 mg pr. kg, fortrinsvis fra 0,2 til 51,2 mg pr. kg legemsvægt af det dyr, der lider af neoplastisk sygdom. Det foretrækkes,

30 at forbindelserne anvendes parenteralt. Egnede farmaceutiske præparater kan omfatte simple vandopløsninger af én eller flere af forbindelserne med formlen II, men kan også inkludere velkendte farmaceutisk acceptable fortyndingsmidler, hjælpestoffer og/eller bærestoffer, såsom

35 medicinsk salt.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i de følgende eksempler. Med mindre andet er angivet, er alle reaktioner gennemført ved rumtemperatur (20°C) uden yderligere opvarmning. Med mindre andet er angivet, ind-

5 bar alle tyndtlagschromatografiske metoder (TLC), der er anvendt til at følge reaktionsforløbene, anvendelse af en forbelagt silicagelplade og en blanding af methanol og chloroform (2:8 efter volumen) som fremkaldende opløsningsmiddel.

10

Eksempel 1

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-cyano-1-aziridinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

15 En opløsning af mitomycin A (100 mg eller 0,286 mmol) i 8 ml vandfri methanol blev behandlet med 2-cyanoaziridin (38,9 mg eller 0,572 mmol) og 30 mg kaliumcarbonat under nitrogen ved stuetemperatur. Da tyndtlagschromatografi på silicagel (2:8 methanol-chloroform som opløsningsmiddel) viste, at udgangsmateriale ikke længere forelå, blev blandingen fortyndet med 50 ml methylenchlorid, filtreret og inddampet under reduceret tryk. Ind-

20 dampningsresten blev rensset ved præparativ tyndtlagschromatografi på silicagel med en blanding af methanol og chloroform (2:8 efter volumen) som opløsningsmiddel. Denne proces gav 33 mg (30% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 87-89°C (dek.) og med følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdierne i ppm.

Forsvinden af en singlet ved 4,02 (stammende fra

30 6-methoxygruppen i udgangsmaterialet) og fremkomst af nye signaler ved 2,13 (d, 2) og 2,53 (bred s, 1).

Eksempel 2

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-

35 methyl-6-(thiomorpholinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kali-
umcarbonatet blev udeladt. Ud fra 52 mg mitomycin A og
500 mg thiomorpholin vandtes 14 mg (22% udbytte) af det
5 ønskede produkt med smp. 90-91°C (dek.) og følgende ana-
lyse:

NMR (CDCl₃, TS) δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og forstærk-
ning af spidser ved 2,8 (m, 4 gange forøgelse) og
10 3,6 (m, 4 gange forøgelse).

Eksempel 3

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-
methyl-6-(1-indoliny)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]-
15 indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
liumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A
og 69 mg indolin vandtes 45 mg (36% udbytte) af det øn-
20 skede produkt med smp. 127-135°C (dek.) og følgende ana-
lyse:

NMR (CDCl₃, TS) δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst
af nye spidser ved 2,85-3,7 (gruppe, 4) og 6,15-
25 7,5 (gruppe, 4).

Eksempel 4

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-
methyl-6-[(6-methoxy-3-pyridyl)amino]-azirino[2',3':3,4]-
30 pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
liumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A
og 2 dråber 3-amino-6-methoxy-pyridin vandtes 96 mg (76%
35 udbytte) af det ønskede produkt med smp. 260-262°C (dek.)
og følgende analyse:

10

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 3,93 (s, 3), 6,77 (s, 1), 7,26 (d, 1), 7,60 (d, 1) og 7,87 (s, 1).

5

Eksempel 5

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[(6-methoxy-8-quinoliny)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-carbamat.

10 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs- måden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 60 mg mitomycin A og 54 mg 8-amino-6-methoxyquinolin vandtes 26 mg (32% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 135-145°C (dek.) og følgende analyse:

15 NMR (CDCl₃, TS) δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,4 (d, 1), 6,67 (d, 1), 7,30 (dd,1), 8,0 (dd, 1) og 8,90 (dd, 1).

20

Eksempel 6

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3-quinuclidinylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
25 måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 3-aminoquinuclidin (fremstillet ved at behandle en vandig opløsning af 73 mg 3-aminoquinuclidin-hydrochlorid med natriumhydroxid) vandtes 86 mg (54% udbytte) af
30 det ønskede produkt med smp. 138-146°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS) δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02, forstærkning af spidserne ved 2,8 og 3,8 og fremkomst af nye
35 brede spidser ved 1,2 og 2,5.

Eksempel 7

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(γ -butyrolactonyl)amino]-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 60 mg α -amino- γ -butyrolacton-hydrochlorid vandtes 68 mg (57% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 87-89°C
10 (dek.) og følgende analyse:

NMR (DMSO-d₆, TS) δ -værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 1,90-2,87 (m, 2), 3,80-4,70 (m, 3) og 8,3-9,2 (bred s, 1).

15

Eksempel 8

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-carboxamidoanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 100 mg mitomycin A og 82 mg 4-aminobenzamid vandtes 36 mg (28% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 167-169°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (Acetone-d₆, TS): δ -værdier i ppm.

25 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,67 (d, 3) og 7,73 (d, 2).

Eksempel 9

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,4-dimethoxybenzylamino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 29 mg mitomycin A og
35 69,4 mg 3,4-dimethoxybenzylamin vandtes 29 mg (72% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 112°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 3,9 (s, 6), 4,65-4,75 (d, 2), 6,55 (bred s, 1) og 6,86 (s, 3).

5

Eksempel 10

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[(1-ethyl-2-pyrrolidino)methylamino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

10 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
liumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 150 mg mitomycin A
og 2 dråber 2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin vandtes 78
mg (41% udbytte) af det ønskede produkt, der dekomponere-
15 rede ved temperaturer over 300°C og viste følgende ana-
lyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 1,07 (t, 3), 1,4-2,33 (m, 5),
20 2,36-3,03 (m, 4), 3,3-3,83 (m, 2) og 6,77-7,20
(bred s, 1).

Eksempel 11

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-
25 methyl-6-[(1-methoxycarbonyl-3-methylthio)propylamino]-
azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
liumcarbonatet blev erstattet med 0,5 ml triethylamin.
30 Ud fra 150 mg mitomycin A og 110 mg L-methioninmethyl-
ester-hydrochlorid vandtes 64 mg (30% af udbytte) af det
ønskede produkt med smp. 83-85°C (dek.) og følgende ana-
lyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

35 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst
af nye spidser ved 1,63-2,40 (m, 3), 2,10 (s, 3),
2,43-3,0 (m, 2), 3,80 (s, 3) og 8,3-9,3 (bred s, 1).

Eksempel 12

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-phenylcyclopropylamino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 125 mg mitomycin A og 85 mg 2-phenylcyclopropylamin vandtes 70 mg (63%) af det ønskede produkt, der dekomponerede ved temperaturer
10 over 250°C og viste følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 0,6-1,53 (m, 4), 6,20-6,50 (bred s, 1) og 7,18 (bred s, 5).

15

Eksempel 13

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[(5-chlor-2-benzoxazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

20 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 100 mg mitomycin A og 50 mg 2-amino-5-chlorbenzoxazol vandtes 35 mg (25% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 118-120°C (dek.) og følgende analyse:

25 NMR(CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser i området 6,70-7,63 (m, 4).

Eksempel 14

30 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[5-methyl-2-(1,3,4-thiadiazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 100 mg mitomycin A
35 og 53 mg 2-amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol vandtes 31 mg (25% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 91-93°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,68 (s, 3) og 7,47-7,63 (bred s, 1).

5

Eksempel 15

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2,2-dimethoxyethylamino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

10 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 60 mg mitomycin A og 35 mg 2,2-dimethoxyethylamin vandtes 60 mg (83% udbytte) af det ønskede produkt, der dekomponerede ved
15 temperaturer over 220°C og viste følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 3,45 (s, 6), 3,33-3,93 (m, 2), 4,33-4,85 (bred s, 1) og 6,15-6,66 (bred s, 1).

20

Eksempel 16

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-mercaptoethylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

25 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at 0,5 ml triethylamin anvendtes i stedet for kaliumcarbonatet. Ud fra 150 mg mitomycin A og 100 mg 2-mercaptoethylaminhydrochlorid vandtes 50 mg (44% udbytte) af det ønskede
30 produkt med smp. 152-154°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (DMSO-d₆, TMS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,53-3,10 (m, 4), 7,30-7,50 (bred s, 1).

35

Eksempel 17

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[(4-methyl-2-thiazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 150 mg mitomycin A og 96 mg 2-amino-4-methylthiazol vandtes 85 mg (59% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 116-118°C (dek.) og følgende analyse:

10 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.
Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,23 (s, 3), 6,30-6,60 (bred s, 1) og 7,30 (s, 1).

Eksempel 18

15 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-mercaptoanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 200 mg mitomycin A
20 og 143 mg 4-mercaptoanilin vandtes 120 mg (47% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 97-99°C (dek.) og følgende analyse:

25 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.
Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,53 (d, 2) og 7,0-7,7 (m, 3).

Eksempel 19

30 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,4-methylenedioxyanilino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 80 mg mitomycin A
35 og 0,1 ml 3,4-methylenedioxyanilin vandtes 50 mg (48% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 86-88°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 5,97 (s, 2), 6,0-6,7 (m, 3), 7,27 (s, 1).

5

Eksempel 20

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(1-pyrrolidino)ethylamino]-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

10 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 0,2 ml 2-(1-pyrrolidino)-ethylamin vandtes 7,5 mg (61% udbytte) af det ønskede produkt, der dekomponerede ved
15 temperaturer over 200°C og viste følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 1,57-1,93 (m, 4), 2,33-3,03 (m, 8) og 6,92 (t, 1).

20

Eksempel 21

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(5-isoquinolinylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

25 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 90 mg mitomycin A og 810 mg 5-aminoisoquinolin vandtes 28 mg (24% udbytte) af det ønskede produkt uden smeltepunkt under 340°C og med følgende analyse:

30 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,8-7,65 (m, 3), 7,85 (d, 1) og 8,55 (d, 1).

Eksempel 22

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(5-indazolylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 90 mg mitomycin A og 666 mg 5-aminoindazol vandtes 35 mg (30% udbytte) af det ønskede produkt uden smeltepunkt under 340°C og med følgende analyse:

10 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.
Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,8-7,65 (m, 3) og 8,0 (s, 1).

Eksempel 23

15 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[4-(2,1,3-benzothiadiaazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Reaktionen forløb ikke til
20 ende inden for 19 timer trods anvendelse af overskud af amin. Ud fra 50 mg mitomycin A og 300 mg 4-amino-2,1,3-benzothiadiaazol vandtes 32 mg (48% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 139-140°C (dek.) og følgende analyse:

25 NMR (CDCl₃ + CD₃OD, TS): δ-værdier i ppm.
Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,6 (m, 1), 7,6 (m, 2) og 8,25 (bred s, 1).

30 Eksempel 24

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-cyanoethylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at 0,5
35

ml triethylamin anvendtes i stedet for kaliumcarbonatet. Ud fra 210 mg mitomycin A og 90 mg 3-aminopropionitril-fumarat vandtes 151 mg (65% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 68-70°C (dek.) og følgende analyse:

- 5 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.
 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,1-2,77 (m, 4) og 6,57 (t, 1).

Eksempel 25

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

- Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
 måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
 15 liumcarbonatet blev udeladt, og en ændring nødvendiggjor-
 des af tilstedeværelsen af pyrrolidin-urenhed i 3-pyrrol-
 lin-handelsproduktet. Pyrrolidinet dannede et krystal-
 linsk derivat med mitomycin A, der blev fjernet fra
 blandingen ved filtrering. Filtratet blev derefter op-
 20 arbejdet som beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 100 mg mito-
 mycin A og 1 g 3-pyrrolin-handelsprodukt vandtes 30 mg
 (27% udbytte) af det ønskede produkt med en partiel de-
 komponeringstemperatur på 85-90°C, men uden smeltepunkt
 under 250°C, og som viste følgende analyse:

- 25 NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.
 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af en ny spids ved 5,9 (s, 2). Det var ikke muligt at skelne 2-proton-spidsen i 3,4-området fra anden absorption.

30

Eksempel 26

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8-methoxy-5-methyl-6-(3-thiazolidino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

- 35 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangs-
 måden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at ka-
 liumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 250 mg mitomycin A

og 0,5 ml thiazolidin vandtes 125 mg (43% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 105-107°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TMS): δ-værdier i ppm.

- 5 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,62 (bred s, 2), 2,68-3,02 (bred s, 2) og 3,32-4,02 (bred s, 2).

Eksempel 27

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

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 0,2 ml N-methylpiperazin vandtes 50 mg (42% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 84-87°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

- 20 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,27 (s, 3), 2,47 (t, 4) og 2,92 (t, 4).

Eksempel 28

- 25 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[3-(pyrazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 48 mg 3-aminopyrazol vandtes 50 mg (44% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 142-145°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TMS): δ-værdier i ppm.

- 35 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 6,50 (d, 2), 6,67-6,83 (bred s, 1) og 8,07 (s, 1).

Eksempel 29

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(N-morpholino)ethylamino]-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 100 mg mitomycin A og 0,5 ml N-(2-aminoethyl)-morpholin vandtes 70 mg (55% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 74-76°C (dek.)
10 og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 2,27-2,73 (bred, 8), 3,47-4,03 (bred, 4) og 7,27 (t, 1).

15

Eksempel 30

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[2-(ethylthio)ethylamino]-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

20 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at 0,5 ml triethylamin anvendtes i stedet for kaliumcarbonatet. Ud fra 250 mg mitomycin A og 101,5 mg 2-(ethylthio)-ethylamin-hydrochlorid vandtes 220 mg (73% udbytte) af
25 det ønskede produkt med smp. 103-106°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 1,27 (t, 3), 2,40-2,90 (m, 4),
30 3,40-3,93 (m, 2) og 6,56 (t, 1).

Eksempel 31

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-1,5-dimethyl-6-(2-mercaptoethylamino)-azirino[2',3':3,4]-
35 pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at 0,5

ml triethylamin anvendtes i stedet for kaliumcarbonatet. Ud fra 250 mg N-methyl-mitomycin A og 78 mg 2-mercaptoethylamin-hydrochlorid vandtes 150 mg (54% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 85-87°C (dek.) og følgende

5 analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-gruppen ved 4,05 og fremkomst af nye spidser ved 2,57-3,10 (bred s, 4) og 6,20-6,93 (bred s, 1).

10

Eksempel 32

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-methoxyethylamino)azirino[2',3':3,4]pyrrolo-[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

15 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 120 mg mitomycin A og 0,2 ml 2-methoxyethylamin vandtes 99 mg (73% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 106-109°C (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl₃, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 3,42 (s, 3), 3,5-3,9 (bred s, 4) og 6,27-6,77 (bred s, 1).

25

Eksempel 33

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(1-adamantylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo-[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Reaktionen var ikke forløbet til ende i løbet af 48 timer trods anvendelse af overskud af amin. Ud fra 147 mg mitomycin A og 666 mg 1-aminoadamantan vandtes 60 mg (30% udbytte) af det ønskede produkt med smp. 149-150°C (dek.), partiel dekomponering ved 85-90°C, og følgende analyse:

35

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, TS): δ-værdier i ppm.

Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 1,55-2,3 (m, 15).

Eksempel 34

1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[1-(1,3,4-triazolyl)amino]-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

5 Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1. Ud fra 100 mg mitomycin A og 80 mg 1-amino-1,3,4-triazol vandtes 35 mg (30% udbytte) af det ønskede produkt med smp. $>250^{\circ}\text{C}$ (dek.) og følgende analyse:

10 NMR (CDCl_3 , TMS): δ -værdier i ppm.
Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 8,00 (s, 2).

Eksempel 35

15 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(3,4,5-trimethoxybenzylamino)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at kaliumcarbonatet blev udeladt. Ud fra 65 mg mitomycin A og
20 437 mg 3,4,5-trimethoxybenzylamin vandtes 55 mg (57% udbytte) af det ønskede produkt med smp. $94-95^{\circ}\text{C}$ (dek.) og følgende analyse:

NMR (CDCl_3 , TS): δ -værdier i ppm.
25 Fravær af 6-methoxy-spidsen ved 4,02 og fremkomst af nye spidser ved 3,85 (s, 9), 4,46-4,76 (d, 2) og 6,45 (s, 2).

Eksempel 36

30 1,1a,2,8,8a,8b-Hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-1,5-dimethyl-6-[2-(ethylthio)ethylamino]-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat.

Denne forbindelse blev fremstillet ved fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 1 med den undtagelse, at 0,5
35 ml triethylamin anvendtes i stedet for kaliumcarbonatet.

(a) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(2-phenyl-1-aziridinyl)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 37%, smp. 160-167°C (dek.), nye NMR-spidsler: 1,16-2,1

5 (dd,1), 2,2-2,9 (m,2), 6,9-7,4 (m,5),

(b) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(2-methoxycarbonyl-1-aziridinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 73%, smp. 125-130°C (dek.), nye NMR-spidsler: 2,4-2,7 (m,3),

10 3,73 (s,3),

(c) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(2-carboxamido-1-aziridinyl)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 47%, smp. 80°C (dek.), nye NMR-spidsler: 2,25-2,75 (m,3),

15 6,25-7,15 (d,2),

(d) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(N-morpholinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 95%, smp. 200°C (dek.), nye NMR-spidsler: 2,90 (t,4), 3,74 (t,4),

20 (e) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(1-piperazinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 34%, smp. 200°C (dek.), nye NMR-spidsler: 1,83 (bred s,1), 2,96 (s,8),

25 (f) 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-6-(4-formyl-1-piperazinyl)-azirino[2',3':3,4]-pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, udbytte 41%, smp. 94-96°C (dek.), nye NMR-spidsler: 2,38-3,05 (m,4), 3,06-3,88 (m,4), 8,13 (s,1).

30 Med henvisning til forbindelserne repræsenteret ved formlen II illustrerer de ovennævnte eksempler følgende strukturelle variationer:

35 1. I forbindelserne ifølge eksemplerne 31 og 36 er Y lavere alkyl og nærmere angivet methyl. I alle andre eksempler er Y hydrogen. Identiteten af Y er uafhængig af identiteten af X, jvf. eksemplerne 16 og 31, hvor X er ens, og Y er henholdsvis hydrogen og lavere alkyl. Se også eksemplerne 30 og 36, der afviger indbyrdes på samme måde.

2. Forbindelser, hvor X er en (lavere)alkoxy-substitueret quinolinylaminogruppe eller en (lavere)alkyl-substitueret thiazolylaminogruppe, er vist henholdsvis i eksempel 5 og eksempel 17.

5 3. Forbindelser, hvor X er en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt blandt 1-pyrrolinyl-, 1-indolinyl-, N-thiazoladinyll-, N-morpholinyl-, 1-piperazinyl- og N-thiomorpholinyl-grupper, er vist henholdsvis i eksempel 25, 3, 26, 38(d), 38(e) og 2.

10 4. Forbindelser, hvor X er en cyano-, phenyl-, carboxamido- eller (lavere)alkoxycarbonyl-substitueret 1-aziridinylgruppe, er vist henholdsvis i eksempel 1, 38(a), 38(c) og 38(b).

15 5. Forbindelser, hvor X er en (lavere)alkyl- eller formyl-substitueret 1-piperazinylgruppe, er vist henholdsvis i eksempel 27 og 38(f).

6. Forbindelser, hvor X er en hydroxy-substitueret piperidylgruppe, er vist i eksempel 37.

20 7. Forbindelser, hvor X er en (lavere)alkoxy-substitueret pyridylaminogruppe, er vist i eksempel 4.

8. Forbindelser, hvor X er en carboxamido-, mercapto- eller methylenedioxy-substitueret anilinogruppe, er vist henholdsvis i eksempel 8, 18 og 19.

25 9. Forbindelser, hvor X er en gruppe med formlen

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}' \end{array}$$
 hvor R' er en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt blandt quinuclidinyl, pyrazolyl, 1-triazolyl, isoquinolinyl, indazolyl, benzoxazolyl, thiadiazolyl og benzothiadiazolyl, og (lavere)alkyl- og halogen-substituerede derivater deraf, er vist henholdsvis i eksempel 30 6, 28, 34, 21, 22, 13, 14 og 23.

35 10. Forbindelser, hvor X er en gruppe med formlen

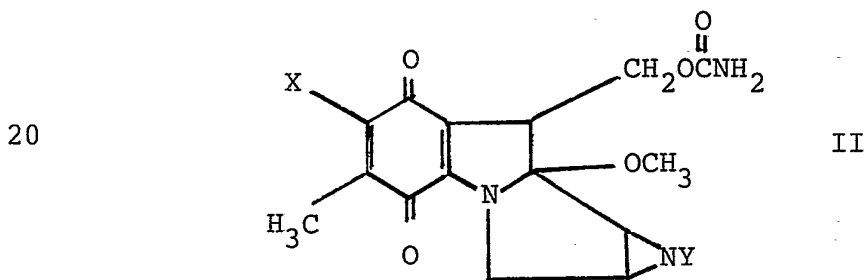
$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}' \end{array}$$
 hvor R' er en butyrolactonylgruppe eller en adamantylgruppe er vist henholdsvis i eksempel 7 og 33.

11. Forbindelser, hvor X er en gruppe med formlen

$\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}' \end{matrix}$, hvor R' er en substitueret lavere alkylgruppe
 valgt blandt mercapto-(lavere)alkyl, carboxy-(lavere)al-
 5 kyl, mono-, di- og tri-(lavere)alkoxy-(lavere)alkyl,
 (lavere)alkylthio-(lavere)alkyl og (lavere)alkoxycarbo-
 nyl-substituerede derivater deraf, cyano-(lavere)alkyl,
 mono-, di- og tri-(lavere)alkoxyphenyl-(lavere)alkyl,
 phenylcyclo(lavere)alkyl, 1-pyrrolidinyl-(lavere)alkyl,
 10 N-(lavere)alkylpyrrolidinyl-(lavere)alkyl og N-morpholi-
 nyl(lavere)alkyl, er vist henholdsvis i eksempel 16, 31,
 32, 15, 30, 36, 11, 24, 9, 35, 12, 20, 10 og 29.

P A T E N T K R A V

15 1, Analogifremgangsmåde til fremstilling af tera-
 apeutisk aktive mitosanforbindelser med den almene formel



hvor

25 Y er hydrogen eller lavere alkyl, og
 X er en (lavere)alkoxy-substitueret quinolinylamino-
 gruppe eller en (lavere)alkyl-substitueret thiazol-
 aminogruppe, eller
 30 en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt
 blandt 1-piperazinyl, 1-pyrrolinyl-, 1-indolinyl-,
 N-thiazoladinyl-, N-morpholinyl og N-thiomorpholinyl-
 grupper, eller
 en cyano-, phenyl-, carboxamido- eller (lavere)-
 alkokycarbonyl-substitueret 1-aziridinylgruppe eller
 35 en (lavere)alkyl- eller formyl-substitueret
 1-piperazinylgruppe eller
 en hydroxy-substitueret piperidylgruppe eller
 en (lavere)alkoxy-substitueret pyridylaminogruppe

eller

en carboxamido-, mercapti- eller methylenedioxy-substitueret anilinogruppe eller

5 en gruppe med formelen $-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{R}'$
 hvor R' er en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe valgt blandt quinuclidinyl, pyrazolyl, 1-triazolyl, isoquinolinyl, indazolyl, benzoxazolyl, thiadiazolyl og benzothiadiazolyl, og
 10 (lavere)alkyl- og halogen-substituerede derivater deraf, eller
 en butyrolactonylgruppe eller
 en adamantylgruppe eller
 en substitueret lavere alkylgruppe valgt blandt
 15 mercapto-(lavere)alkyl, mono-, di- og tri-(lavere)alkoxy-(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio-(lavere)alkyl og (lavere)alkoxycarbonyl-substituerede derivater deraf, cyano-(lavere)alkyl, mono-, di- og tri-(lavere)alkoxyphenyl-(lavere)-
 20 alkyl, phenylcyclo(lavere)alkyl, 1-pyrrolidinyl-(lavere)alkyl, N-(lavere)alkylpyrrolidinyl-(lavere)alkyl og N-morpholinyl-(lavere)alkyl.

k e n d e t e g n e t ved, at mitomycin A eller N-alkylmitomycin A omsættes med en egnet amin, og at den opnåede
 25 forbindelse isoleres fra reaktionsblandingen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af forbindelsen 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-cyano-1-aziridinyl)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat,
 30 k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen fremstilles ud fra de dertil egnede udgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af forbindelsen 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(4-carboxamidoanilino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat,
 35 k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen fremstilles ud fra de dertil egnede udgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af forbindelsen 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-(2-mercaptoethylamino)-azirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, 5 k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen fremstilles ud fra de dertil egnede udgangsmaterialer.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af forbindelsen 1,1a,2,8,8a,8b-hexahydro-8-(hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methyl-6-[3-(pyrazolyl)amino]-azirino-10 [2',3':3,4)pyrrolo[1,2-a]indol-4,7-dion-carbamat, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen fremstilles ud fra de dertil egnede udgangsmaterialer.