



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **710 179 A2**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/7064** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer:	01365/15	(71) Anmelder: Dr. Christoph Pallua, Bürgerstrasse 32 6020 Innsbruck (AT)
(22) Anmeldedatum:	21.09.2015	(72) Erfinder: Dr. Christoph Pallua, 6020 Innsbruck (AT)
(43) Anmeldung veröffentlicht:	31.03.2016	
(30) Priorität:	25.09.2014 DE 10 2014 113 936.4	(74) Vertreter: Kloter & Kohli Rechtsanwälte, Forchstrasse 30 Postfach 8032 Zürich (CH)

(54) **Krebsmedikament.**

(57) Ein Krebsmedikament enthält ein Derivat eines Pyrimidin-Nukleosids, das durch eine Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase zu einem für die Krebszelle toxischen Stoff abgebaut wird. Der durch Abbau des Derivats des Pyrimidin-Nukleosids gebildete Stoff wird durch ein Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids gebildet, welches die reduktive Aminierung der Krebszelle blockiert.

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf ein Krebsmedikament, welches ein Derivat eines Pyrimidin-Nukleosid enthält, das durch eine Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase zu einem für die Krebszelle toxischen Stoff abgebaut wird.

[0002] Es ist bekannt, dass N(4)-Pentyloxycarbonyl-5'-desoxy-5-fluorcytidin (INN-Bezeichnung: Capecitabin) zur Therapie von Dickdarmkrebs und fortgeschrittenem Mammakarzinom eingesetzt wird. Capecitabin wird in der Leber zu F-Desoxy-5-fluorcytidin hydrolysiert, das in Zellen zu  $\gamma$ -Desoxy-5-fluoruridin umgewandelt und durch das Enzym Thymidinphosphorylase, das im Tumorgewebe in besonders hoher Konzentration auftritt, zu dem Wirkstoff 5-Fluoruracil abgebaut wird.

[0003] Damit werden zwar bestimmte Nebenwirkungen, wie Haarausfall, seltener beobachtet als wenn 5-Fluoruracil direkt verabreicht wird; dafür treten eine Reihe weiterer zum Teil schwerer Nebenwirkungen häufiger auf.

[0004] Aufgabe der Medizin ist es daher, ein wirksames Krebsmedikament bereit zu stellen, das durch gezielte Ausrichtung des Wirkmechanismus für Patienten besser verträglich ist.

[0005] Dies wird erfindungsgemäss dadurch erreicht, dass der für die Krebszelle toxische Stoff, der durch Abbau des Derivats des Pyrimidin-Nukleosid durch Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase gebildet wird, ein Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosid ist.

[0006] Im Gegensatz zur gesunden Zelle, welche einen metabolischen Stoffwechsel mit Sauerstoff aufweist, weist die Krebszelle einen Gärungsstoffwechsel auf.

[0007] Durch den Gärungsstoffwechsel werden Wasserstoff-Ionen gebildet, die zur Übersäuerung und damit zur Zerstörung der Krebszelle führen würden. Gegen diese Übersäuerung schützt sich die Krebszelle jedoch durch reduktive Aminierung, durch die die Wasserstoff-Ionen an Stickstoff gebunden werden.

[0008] Ein Stoff, der die reduktive Aminierung blockiert, würde damit zur Übersäuerung und demzufolge zum Zelltod der Krebszelle führen.

[0009] Es ist bereits vorgeschlagen worden, die reduktive Aminierung der Krebszelle durch Verabreichung von Furfural zu blockieren, um eine Übersäuerung und damit den Zelltod der Krebszelle herbeizuführen (vgl. Dr. Dr. Rudolf Drobil «Schluckimpfung» gegen Krebs, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-München-Bern 2. Auflage 1985, Insbesondere Seiten 39 bis 61).

[0010] Wie festgestellt worden ist, hält der Blutspiegel von Furfural jedoch nur kurze Zeit an, so dass die Wirksamkeit von Furfural als Krebsmedikament zu gering ist, insbesondere bei grossen metastasierenden Tumoren.

[0011] Durch die erfindungsgemässe Koppelung von Furfural oder eines Furfural-Derivats an ein Pyrimidin-Nukleosid wird erreicht, dass durch die hohe Konzentration an Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase in der Krebszelle Furfural bzw. ein Furfural-Derivat im Inneren der Krebszelle in hoher Konzentration gebildet wird, das die reduktive Aminierung der Krebszelle blockiert und damit deren Zelltod durch Übersäuerung herbeiführt.

[0012] Da der beschriebene Wirkmechanismus, der auf die Übersäuerung der Krebszelle durch Blockierung der reduktiven Aminierung abzielt, generell für Krebszellen gilt, ist das erfindungsgemässe Krebsmedikament nicht nur für die Behandlung einer oder weniger bestimmter Krebsarten, sondern zur Behandlung aller Krebsarten geeignet.

[0013] Durch die Koppelung des Furfurals bzw. Furfural-Derivat als einen die reduktive Aminierung der Krebszelle blockierenden Stoff an ein Pyrimidin-Nukleosid wird zudem ein wesentlich höheres Molekulargewicht erzielt und damit verhindert, dass das an das Pyrimidin-Nukleosid gekoppelte Furfural bzw. Furfural-Derivat aufgrund eines zu geringen Molekulargewicht durch die Niere schnell ausgeschieden wird.

[0014] Das Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids ist vorzugsweise ein z.B. in der 5-Position der Pyrimidin-Base mit einer Furfural-Gruppe substituiertes Pyrimidin-Nukleosid.

[0015] Dabei kann das Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids auch ein z.B. in der  $\gamma$ -Position des Riboserestes mit einer Furfural-Gruppe substituiertes Pyrimidin-Nukleosid sein. Dabei ist die Pyrimidin-Base und/oder der Riboserest des Pyrimidin-Nukleosids vorzugsweise über eine Ether-, Ester- oder Alkylgruppe, z.B. Methyl- oder Ethylgruppe, mit der Furfural-Gruppe substituiert. Das Pyrimidin-Nukleosid kann Cytidin, Uridin oder Thymidin sein, aber beispielsweise auch 5-Hydroxy-methyl-cytidin.

[0016] Das erfindungsgemässe Medikament kann oral, aber beispielsweise auch intravenös verabreicht werden.

[0017] Durch die Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase wird die Ribose von der Pyrimidin-Base entfernt. Damit dürfte der Gärungsstoffwechsel der Krebszelle auch einen schnellen Abbau der Ribose und damit eine beschleunigte Freisetzung des Furfurals bewirken, insbesondere wenn das Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids ein in der 5'-Position des Riboserests substituiertes Pyrimidin-Nukleosid ist.

[0018] Aber auch bei einer Furfural-Gruppe an der 5-Position der Pyrimidin-Base dürfte der Abbau der Ribose durch den Gärungsstoffwechsel der Krebszelle nach der Abspaltung von der Pyrimidin-Base durch die Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase zu einer weiteren Erhöhung der Aufnahme des erfindungsgemässen Krebsmedikaments in der Krebszelle beitragen.

**[0019]** Als Furfural-Derivat kann zur Synthese des erfindungsgemässen Medikaments z.B. 5-Hydroxymethyl-furfural verwendet werden, das als Alkoholat der 5-Hydroxyl-Gruppe mit 5'-Desoxy-5-fluor (oder-jod)-cytidin umgesetzt werden kann, um mittels Williamson-Ethersynthese 5'-Desoxy-cytidin zu bilden, welches in der 5-Position des Cytidin durch Oxymethyl-furfural substituiert ist.

**[0020]** Damit wird die Furfural-Gruppe, nämlich der Methylfurfural-Rest, durch eine Ether-Bindung mit der 5-Position des Cytidin verbunden.

**[0021]** Zudem besteht die Möglichkeit z.B. Furfural-5-Carbonsäure mit einem Pyrimidin-Nukleosid, das als Pyrimidin-Base 5-Hydroxy-methyl-cytidin aufweist, mit der 5-Hydroxy-Gruppe des 5-Hydroxy-methyl-cytidin zu verestern.

#### Patentansprüche

1. Krebsmedikament, welches ein Derivat eine Pyrimidin-Nukleosids enthält, das durch eine Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase zu einem für die Krebszelle toxischen Stoff abgebaut wird, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Krebszelle toxische Stoff, der durch Abbau des Derivats des Pyrimidin-Nukleosids durch die Pyrimidin-Nukleosid-Phosphorylase gebildet wird, eine Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids ist.
2. Krebsmedikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Furfural-Derivat durch Substitution der Base und/oder des Ribose-Restes des Pyrimidin-Nukleosids mit einer Furfural-Gruppe gebildet ist.
3. Krebsmedikament nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids ein in der 5-Position der Pyrimidin-Base mit einer Furfural-Gruppe substituiertes Pyrimidin-Nukleosid ist.
4. Krebsmedikament nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Furfural-Derivat des Pyrimidin-Nukleosids ein in der  $\gamma$ -Position des Ribose-Restes des Pyrimidin-Nukleosids mit einer Furfural-Gruppe substituiertes Pyrimidin-Nukleosid ist.
5. Krebsmedikament nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Pyrimidin-Base und/oder der Ribose-Rest des Pyrimidin-Nukleosids über eine Ether-, Ester- oder Alkyl-Gruppe mit der Furfural-Gruppe substituiert ist.
6. Krebsmedikament nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Pyrimidin-Nukleosid Cytidin, Uridin, Thymidin oder 5-Hydroxy-methyl-cytidin ist.