



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 239/54
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

633 280

⑳ Gesuchsnummer: 2549/78

⑦③ Inhaber:
Elkawi AG, Zug

②② Anmeldungsdatum: 09.03.1978

⑦② Erfinder:
Dr. med. Karl Heinrich Jaeger,
Obereggenen-Schallsingen (DE)
Dipl.-Chem. Hans Zutter, Schaffhausen

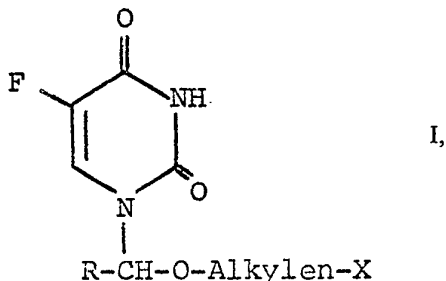
②④ Patent erteilt: 30.11.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1982

⑦④ Vertreter:
EPROVA Aktiengesellschaft, Schaffhausen

⑤④ **5-Fluoruracil-Derivate und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.**

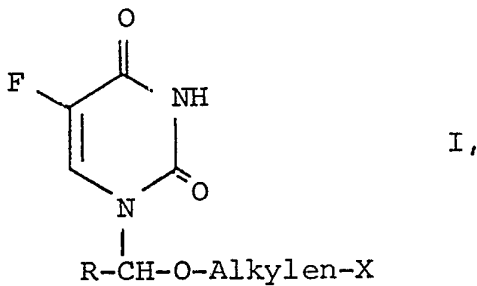
⑤⑦ Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue zur Krebsbehandlung geeignete gut verträgliche 1-substituierte 5-Fluoruracile der allgemeinen Formel I



worin R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 7 C-Atomen, Alkylen einen Alkylen-Rest mit 1 bis 6 C-Atomen und X Halogen, Mercapto- eine Thiosulfat-Gruppe, eine Alkylthio- oder Alkylsulfoxy-Gruppe mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen oder die Hälfte einer Disulfid-Gruppe (-S-S-) bedeutet, sowie deren Verwendung in Arzneimittelzubereitungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. 1-substituierte 5-Fluoruracile der allgemeinen Formel I



worin R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 7 C-Atomen, Alkylen einen Alkylen-Rest mit 1 bis 6 C-Atomen und X Halogen, Mercapto-, eine Thiosulfat-Gruppe, eine Alkylthio- oder Alkylsulfoxy-Gruppe mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen oder die Hälfte einer Disulfid-Gruppe (-S-S-) bedeutet.

2. 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

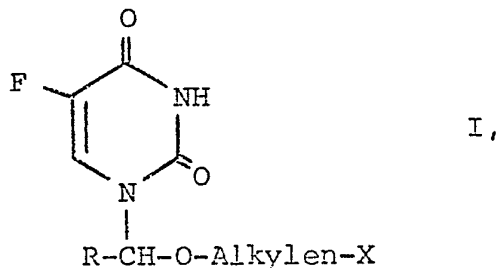
3. 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

4. 1-[1-(2-Chloräthoxy)-äthyl]-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

5. 1-(4-Chlorbutoxy)-methyl-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

Die Erfindung betrifft neue 5-Fluoruracil-Derivate und diese Verbindungen als Wirkstoffe enthaltende Arzneimittel.

Im besonderen betrifft die Erfindung 1-substituierte 5-Fluoruracile der allgemeinen Formel I



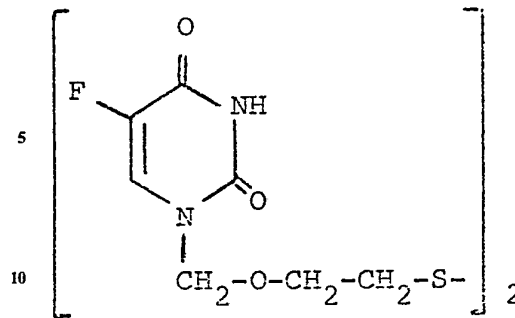
worin R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 7 C-Atomen, Alkylen einen Alkylen-Rest mit 1 bis 6 C-Atomen und X Halogen, Mercapto-, eine Thiosulfat-Gruppe, eine Alkylthio oder Alkylsulfoxyd-Gruppe mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen oder die Hälfte einer Disulfid-Gruppe (-S-S-) bedeutet.

6. 1-(2-Thiosulfonatoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil der Formel I, worin R Wasserstoff und X eine Thiosulfat-Gruppe bedeutet als Verbindung nach Anspruch 1.

7. 1-(2-Mercaptoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

8. 1-(2-Methylthioäthoxy)-methyl-5-fluoruracil als Verbindung nach Anspruch 1.

9. Bis-[(5-fluor-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidyl-(1))-methoxyäthyl]-disulfid der Formel



als Verbindung nach Anspruch 1.

10. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einer Verbindung der Formel I und pharmazeutisch inerten Lösungsmitteln, Trägermaterialien und/oder Bindemitteln bestehen.

5-Fluoruracil selbst, 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil, 1-Acyl- und 1-Sulfonyl-5-fluoruracile sowie einfache 1-Alkoxy-methyl- und Aryloxy-methyl-5-fluoruracile sind bekannte Antimetaboliten, die zur Behandlung von Krebskrankheiten verschiedener Organe empfohlen wurden.

5-Fluoruracil ist jedoch in seiner Verwendungsfähigkeit durch seine hohe Toxizität eingeschränkt. Es ist daher vorgeschlagen worden, Kombinationen von 5-Fluoruracil mit Folsäure für bestimmte Krebsbehandlungen bei Tieren und am Menschen zu prüfen. [Maugh, Science Vol. 194. S. 310 (1976).]

1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil ist viel weniger toxisch als 5-Fluoruracil selbst, Dosis letalis 50% [(DL₅₀) i.p.

750 mg/kg gegenüber 130 mg/kg], aber gleichzeitig auch weit weniger aktiv als dieses; [Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences, Letvian S.S.R., Giller 1975 (2) 129-130, deutsche Auslegeschrift 2.455.423, Ishida (Asahi) deutsche Offenlegungsschrift 2.602.175 (29.7.1976)] sind zwar aktiver als 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil jedoch weit weniger aktiv als 5-Fluoruracil selbst.

Einfache 1-Alkoxy-methyl- und 1-Aryloxy-methyl-5-fluoruracile sind aus den japanischen Patentanmeldungen 75/37,787 (Ono, publiziert am 8.4.1975; Chem. Abstracts 84.17405t) und 76/19,778 (Seiyaku, publiziert am 17.2.1976; chem. Abstracts 85.123963c) bekannt. Ihre cytostatische Wirkung ist ziemlich gering.

Die erfindungsgemässen im endständigen Alkyl-Rest substituierten 1-Alkyloxyalkyl-5-fluoruracile zeichnen sich bei verhältnismässig hoher Verträglichkeit durch eine starke Aktivität aus.

Als relativ einfache aber höchst aussagekräftige vergleichende Methode zur Bewertung der cytostatischen Aktivität wurde die Beeinflussung des in vitro Wachstums der sogenannten L-Zellen benutzt.

Diese von einer einzigen Mäusefibrosarkomzelle stammenden genetisch einheitlichen Tochterzellen wachsen wie normale Fibroblasten in der Gewebekultur, demonstrieren jedoch ihre unveränderte Bösartigkeit sofort nach Reimplantation in ein gesundes Tier. Die genetische Einheitlichkeit der L-Zellen bedingt die Genauigkeit ihrer Antwort auf zellwachstumsfördernde oder hemmende Agentien. Die biologische Streuung der Resultate liegt mit weniger als 1% um mehr als eine Grössenordnung niedriger als bei den bisher üblichen Testmodellen.

Die in vitro-Resultate lassen sich auf das Verhalten im Ganztier übertragen.

Die für eine 50%ige und 100%ige Wachstumshemmung von L-Zellen (Stamm Monolayer Mausfibroblasten) erforderliche Wirkstoffkonzentration der erfindungsgemässen Verbindungen A, B, C und D und die des bekannten hochwirksamen Methyl-bis-(2-chloräthyl)-aminhydrochlorides E

sowie die des strukturell nahestehenden 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracils F werden in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Es bedeuten:

- A: 1-(4-Chlorbutoxy)-methyl-5-fluoruracil (Beispiel 3)
 B: 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil (Beispiel 2)
 C: 1-[1-(2-Chloräthoxy)-äthyl]-5-fluoruracil (Beispiel 4)
 D: Bis-[(5-fluor-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidyl-(1))-methoxyäthyl]-disulfid (Beispiel 6)
 E: Methyl-bis-(2-chloräthyl)-amin·hydrochlorid, das bekannte hochwirksame Stickstoff-Lost
 F: 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil, ein bekanntes Präparat, welches für die Behandlung von Brust- und Gastro-Intestinal-Krebsen empfohlen wird.

Tabelle

Verbindung	50%ige Hemmdosis	100%ige Hemmdosis
A	0,225 µg/ml	0,5 µg/ml
B	0,275	2,5
C	0,275	2,5
D	0,275	0,5
E	0,1	0,25
F	0,235	1,5

Aus der Tabelle geht hervor, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine starke Hemmwirkung gegen die hochvirulenten aus Mausfibroblasten gewonnenen L-Zellen ausüben. Ihre Aktivität erreicht oder übertrifft diejenigen des bekannten 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracils F und liegt in der gleichen Grössenordnung wie die Aktivität des hochwirksamen aber auch hochtoxischem Stickstoff-Lost E.

Ein bedeutender Vorteil der erfindungsgemässen Verbindungen gegenüber dem 5-Fluoruracil selbst und dessen 1-Acyl- und 1-Sulfonyl-Derivaten ist ihr weit stärkerer lipophiler Charakter, welcher das Eindringen beispielsweise in das Hirngewebe erleichtert, sowie ihre geringe Toxizität. Die erfindungsgemässen Verbindungen wirken besonders stark-hemmend auf das Wachstum von Gehirntumorkulturen. Offenbar vermögen die neuen Moleküle dank ihres relativ stark lipophilen Charakters gut in die Gehirnzellen einzudringen. Die bisher bekannten Cytostatika dagegen zeigen keine spezifische Aktivität gegen Gehirntumorzellen.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie aus Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch inerten Lösungsmitteln, Trägermaterialien und/oder Bindemitteln bestehen.

Die neuen 1-substituierten 5-Fluoruracile werden erhalten, indem man entsprechende 1-Halogenalkyläther der allgemeinen Formel III



mit 5-Fluoruracil, einem Salz von 5-Fluoruracil oder mit am Sauerstoff silyliertem 5-Fluoruracil umgesetzt und gegebenenfalls anschliessend die schützenden Silyl-Gruppen durch vorsichtige Hydrolyse entfernt und soweit notwendig die Gruppe X' in die Gruppe X umwandelt.

Beispiel 1

1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil
 Allgemeine Formel I: R=H, -Alkylen=-CH₂-CH₂, X=Cl

- a) 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin 13 g
 5 5-Fluoruracil (0,1 Mol) werden in 60 ml Hexamethylsilazan suspendiert, mit 1,0 ml Chlortrimethylsilan versetzt und unter Rühren erwärmt. Zwischen ~75 und 135°C tritt starke Gasentwicklung auf (NH₃↑). Man rührt während 4 h bei Rückflusstemperatur (145°C).
 10 Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung im Vakuum bei 1 Torr. und 70°C vollständig eingedampft. Der Eindampfrückstand (27,7 g d.s. 101,1% der Theorie) wird ohne weitere Behandlung zur Synthese der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet.

- b) 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil 88,22 g rohes 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin (0,3 Mol) werden bei -30÷-40°C mit 38,7 g Clormethoxyäthylchlorid (0,3 Mol) verrührt. Die Reaktionsmischung lässt man allmählich auf Raumtemperatur erwärmen; anschliessend rührt man noch 20-24 Stunden bei 20-30°C.

- Nun tropft man innert 1-2 Stunden 60 ml einer Mischung aus 4 Vol.teilen Äthanol und 1 Vol.teil Wasser in das Reaktionsgut. Unter stark exothermer Reaktion werden die schützenden Trimethylsilyl-Reste abgespalten und das gewünschte 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil scheidet sich kristallin aus. Es wird abfiltriert, mit Äthanol/Wasser 4:1 gewaschen und getrocknet.

- Ausbeute: 66,08 g (1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil, 30 d.s. 98,95% der Theorie.

Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Toluol): 107°C.
 Äquivalentgewicht (titriert mit Tetramethylammoniumhydroxyd): ber. 222,61; gf. 221,56.

- Löslichkeiten: Die Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur beträgt 1,2 g/100 ml und bei Siedetemperatur 25-30 g/100 ml. Die Verbindung ist leicht löslich in Methanol und Aceton, dagegen wenig löslich in Äthern und Benzin.

Beispiel 2

1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil
 Allgemeine Formel I: R=H, -Alkylen=-CH₂CH₂-, X=Br
 10,98 g rohes 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin (40 mMol) werden analog Beispiel 1b) mit 6,94 g 2-Chlor-methoxy-äthylbromid (40 mMol) behandelt und anschliessend in gleicher Weise wie dort aufgearbeitet.

- Ausbeute: 9,1 g 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil, d.s. 85,2% der Theorie.

- Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Toluol): 109°C.
 Äquivalentgewicht: ber. 267,07; gef. 265,4.

- Löslichkeiten: In Wasser bei Raumtemperatur 0,6 g/100 ml, bei Siedetemperatur 20 g/100 ml. Leicht löslich in Methanol und Aceton, wenig löslich in Äthern und Benzin.

Beispiel 3

1-(4-Chlorbutoxy)-methyl-5-fluoruracil
 Allgemeine Formel I: R=H, -Alkylen = -CH₂CH₂CH₂CH₂-, X=Cl

- 10,98 g 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin (40 mMol) werden analog Beispiel 1b) mit 6,28 g 4-Chlor-methoxy-butylchlorid (40 mMol) behandelt und wie dort aufgearbeitet.

- Ausbeute: 9,53 g 1-(4-Chlorbutoxy)-methyl-5-fluoruracil, 65 d.s. 95,01% der Theorie.

Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Toluol): 88-89°C. Äquivalentgewicht: ber. 250,67; gef. 250,24.

Löslichkeiten: In Wasser bei Raumtemperatur 0,12%, bei

Siedetemperatur 6%. Leicht löslich in Methanol, Aceton und Äthylacetat; wenig löslich in Äthern und Benzinen.

Beispiel 4

1-[1-(2-Chloräthoxy)-äthyl]-5-fluoruracil
Allgemeine Formel I: $R=CH_3$, Alkylen = $-CH_2CH_2-$,
X=Cl

10,98 g 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin (40 mMol) werden mit 5,72 g 1-Chloräthyl-2-chloräthyl-äther [1-(2-Chloräthoxy)-1-chlor-äthan] (40 mMol) behandelt und wie dort aufgearbeitet.

Ausbeute: 8,6 g 1-[1-(2-Chloräthoxy)-äthyl]-5-fluoruracil, d.s. 90,8% der Theorie.

Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Toluol): 142°C. Äquivalentgewicht: ber. 236,64; gef. 235,6.

Löslichkeiten: In Wasser bei Raumtemperatur 0,3%, bei Siedetemperatur 10%. Leicht löslich in Methanol, Aceton und Äthylacetat, wenig löslich in Äthern und Benzin.

Beispiel 5

1-(6-Chlorhexyloxy)-methyl-5-fluoruracil
Allgemeine Formel I: $R=H$, Alkylen = $-(CH_2)_6-$, X=Cl

10,98 g rohes 2,4-Bis-trimethylsilyloxy-5-fluor-pyrimidin (40 mMol) werden analog Beispiel 1b) mit 7,4 g 2-Chlor-methoxy-hexyl-chlorid (40 mMol) umgesetzt und ähnlich wie dort beschrieben aufgearbeitet.

Ausbeute: 8,2 g 1-(6-Chlorhexyloxy)-methyl-5-fluoruracil, d.s. 73,5% der Theorie.

Schmelzpunkt (nach Umkristallisieren aus Isopropanol): 87°C. Äquivalentgewicht: ber. 278,72; gef. 281,3.

Löslichkeiten: In Wasser bei 20°C 0,01–0,02%, bei 100°C 0,5%, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äthylacetat und Aceton, löslich in Isopropanol, wenig löslich in Äthyläther.

Das als Ausgangsmaterial verwendete, in der Literatur nicht beschriebene 2-Chlormethoxy-hexylchlorid wird analog Beispiel 5b) hergestellt durch Umsetzung von 100 g 6-Chlor-hexanol-1 mit 22 g Paraformaldehyd und HCl-Gas.

Ausbeute: 80 g d.s. 80,7% der Theorie.
Kp: 152–153°C/6 Torr.

Beispiel 6

1-(2-Methylthioäthoxy)-methyl-5-fluoruracil
Allgemeine Formel I: $R=H$, Alkylen = $-CH_2CH_2-$,
X = $-S-CH_3$

2,67 g 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil [Beispiel 2] werden mit 10 ml (0,01 Mol) äthanolischer Natriummethylmercaptan-Lösung erwärmt. Die Lösung wird zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton/Petroläther umgefällt.

Ausbeute: 1,2 g 1-(2-Methylthioäthoxy)-methyl-5-fluoruracil, d.s. 51% der Theorie.

Schmelzpunkt: 100°C. Äquivalentgewicht: ber. 234,25; gef. 236,1.

Beispiel 7

1-(2-Natrium-thiosulfonatoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil
Allgemeine Formel I: $R=H$, Alkylen = $-CH_2CH_2-$, X = $-S-SO_3Na$

5 g 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil [Beispiel 2] (18,7 mMol) werden in 20 ml Methanol mit 4,65 g Natriumthiosulfat (18,7 mMol) versetzt. Die Reaktionslösung wird einige Stunden bei Rückflusstemperatur gehalten und danach eingeengt. Der Rückstand wird in frischem trockenem Methanol aufgenommen, das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert und mit Methanol und Aceton gewaschen.

Ausbeute: 3,17 g 1-(2-Natriumthiosulfonatoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil, d.s. 52,5% der Theorie.

Schmelzpunkt: ~200°C Zersetzung (nicht scharf).

Löslichkeiten: Leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Aceton und Äthylacetat.

Beispiel 8

Bis-[(5-fluor-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidyl-(1))-methoxy-äthyl]-disulfid

Allgemeine Formel I: $R=H$, Alkylen = $-CH_2CH_2-$, X = $-S-$

3 g 1-(2-Natriumthiosulfonatoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil werden in wenig Wasser gelöst und mit 8,5 ml 35%iger Wasserstoffperoxyd-Lösung versetzt.

Das entstehende Produkt wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 1,1 g Bis-[(5-fluor-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidyl-(1))-methoxyäthyl]-disulfid, d.s. 53,5% der Theorie.

Schmelzpunkt: 140–141°C.

Äquivalentgewicht: ber. 219,2; gef. 222,2.

Dieselbe Verbindung wird auch erhalten, wenn man 5 g 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil in 20 ml Methanol mit 2,1 g Natriumdisulfid (Na_2S_2) einige Stunden bei Rückflusstemperatur umsetzt, das Lösungsmittel verdampft, den Rückstand in Wasser aufnimmt, das ausgeschiedene Produkt abfiltriert, mit Wasser wäscht und trocknet.

Ausbeute: 3 g Bis[(5-fluor-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrimidyl-(1))-methoxyäthyl]-disulfid, d.s. 73% der Theorie.

Beispiel 9

1-(2-Mercaptoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil

Allgemeine Formel I: $R=H$, Alkylen = $-CH_2CH_2-$, X = $-SH$

5 g 1-(2-Bromäthoxy)-methyl-5-fluoruracil [Beispiel 2] (18,7 mMol) werden in eine methanolische Lösung von NaSH – bereitet aus 30 ml Methanol, eintragen von 0,43 g (18,7 mMol) Natrium und anschließende Sättigung mit Schwefelwasserstoff – eingetragen und 4 Stunden am Rückfluskühler schwach gekocht. Die Reaktionslösung wird zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, das ausgeschiedene Produkt wird abfiltriert und aus wenig Isopropanol oder aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g 1-(2-Mercaptoäthoxy)-methyl-5-fluoruracil, d.s. 51% der Theorie.

Schmelzpunkt: 117°C.

Beispiel 10

Pharmakologie von 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil

Obschon diese Verbindung gegenüber L-Zellen aus Mäusefibroblasten nur eine relativ geringe Hemmwirkung aufweist (50%ige Wachstumshemmungsdosis = 1,5 µg/ml, 100%ige Hemmungsdosis = 3,5 µg/ml), erweist sie sich im Tierversuch als ziemlich stark tumorhemmend.

Die Toxizität DL_{50} intraperitoneal bei der Ratte beträgt 450 mg/kg.

48 männlichen Ratten wurden transplantable Tumoren, und zwar maligne Neurinoma, die sich bereits in der 36. subcutanen Tierpassage befanden, eingepflanzt.

12 Tiere blieben als Kontrollen unbehandelt. Die übrigen Tiere erhielten 20, 40 und 60 Tage nach der Tumorumplantation 3×65 mg, 3×130 mg oder 3×260 mg 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil in DMSO gelöst.

Resultate:

	Gruppen				
	1	2	3	4	
	Kontrollen	3×65 mg	3×130 mg	3×260 mg	
mittlere Überlebenszeit	103 Tage	109 Tage	119 Tage	128 Tage	
Volumenzunahme der Tumoren in cm ³ nach	30 Tgn	2,9	0,15	0,9	0,22
	40 Tgn	9,6	6,1	1,9	2,8
	50 Tgn	53,7	22,6	15,0	17,1
	60 Tgn	173,7	96,3	30,3	27,2

Die Grösse der überimpften Tumore wird unter der Chemotherapie mit 1-(2-Chloräthoxy)-methyl-5-fluoruracil ganz wesentlich reduziert, d.h. das Tumorwachstum in vivo

wird stark gehemmt. Dadurch verlängert sich auch die Überlebenszeit der Tiere.