



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 21 980 T2 2007.03.01**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 326 617 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/57 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 21 980.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/12006**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 987 669.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/032432**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.03.2007**

(30) Unionspriorität:

00250342	18.10.2000	EP
240991 P	18.10.2000	US

(72) Erfinder:

HOFFMANN, Jens, 16567 Mühlenbeck, DE;
LICHTNER, Rosemarie, 10823 Berlin, DE;
SIEMEISTER, Gerd, 13503 Berlin, DE;
SCHNEIDER, Martin, 13469 Berlin, DE;
FUHRMANN, Ulrike, 10587 Berlin, DE

(73) Patentinhaber:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON 11BETA-(4-ACETYLPHENYL)-17BETA-HYDROXY-17ALPHA-(1,1,2,2-PEN-
TAFLUOROETHYL)ESTRA-4,9-DIEN-3-ON ZUR HERSTELLUNG EINES MEDIKAMENTS ZUR BEHANDLUNG
VON BRUST-, EIERSTOCK-, ENDOMETRIUM-KREBS, MYELOM UND MENINGIOM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung des Antigestagens 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoräthyl)-östra-4,9-dien-3-on oder eine pharmazeutisch annehmbare Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krebsart, ausgewählt aus der Brustkrebs, Ovarialkrebs, Endometriumkrebs, Myelom und Meningiom umfassenden Gruppe, worin eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko ist.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Antigestagene stellen eine relativ neue und vielversprechende Klasse therapeutischer Mittel dar, die eine bedeutende Auswirkung auf die Behandlung von hormonabhängigen Tumoren und anderen Erkrankungen haben können. Obwohl Antigestagene ursprünglich für den medizinischen nichtchirurgischen Schwangerschaftsabbruch hergestellt wurden, haben bestimmte Antigestagene erhebliche Bedeutung erlangt, z.B. in der endokrinen Therapie von Mammakarzinomen, die Progesteron-Rezeptoren besitzen (T. Maudelonde et al., in: J. G. M. Klijn et al., *Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents*, Raven Press, New York, 1987, S. 55–59).

[0003] Diese neue Strategie in der endokrinen Therapie beruht auf der antitumorale Aktivität von Antigestagenen in progesteron-rezeptor-positiven menschlichen Brustkrebszelllinien in vitro und in mehreren hormonabhängigen Mammakarzinomen von Mäusen und Ratten in vivo. Insbesondere wurde bereits der antitumorale Mechanismus der Antigestagene Onapriston und Mifepriston (RU 486) unter Verwendung des hormonabhängigen MXT-Mammatumor-Modells an der Maus und den DMBA- und NMU-induzierten Mammatumor-Modellen an der Ratte untersucht (M. R. Schneider et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, Band 25, Nr. 4, S. 691–701, 1989; H. Michna et al., *Breast Cancer Research and Treatment* 14: 275–288, 1989; H. Michna, *J. Steroid. Biochem.* Band 34, Nr. 1–6, S. 447–453, 1989). Aufgrund der geringen Aktivität und von unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit z.B. Mifepriston, konnte diese Verbindung nicht als einzelnes Mittel zur Behandlung von Brustkrebs empfohlen werden (D. Perrault et al., *J. Clin. Oncol.* 1996, 14. Okt. (10), S. 2709–2712). Ferner zeigt Mifepriston starke Antigluccorticoid-Nebenwirkungen (siehe L. M. Kette et al., *Fertil. Steril.* 1991, Sept 56(3), S. 402–407; X. Bertagna, *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 Suppl. 1, S. 51–55).

[0004] Die Bestimmung des prozentualen Anteils Tumorzellen in den jeweiligen Phasen des Zellzyklus kann mit der aussagekräftigen DNA-Flusszytometrie-Methode durchgeführt werden (siehe G. M. Clark et al., *N. Engl. J. Med.* 320, 1989, März, S. 627–633; L. G. Dressler et al., *Cancer* 61(3), 1988, S. 420–427 und die darin genannte Literatur). Es konnte somit gezeigt werden, dass die Stadien des Zellzyklus einer Tumorzelle und insbesondere die Anzahl Tumorzellen in bestimmten Stadien des Zyklus ein wichtiger klinischer Vorhersagefaktor für Krankheitsprogression und Therapieerfolg sein können. Die Anzahl Zellen in der S-Phase des Zellzyklus sind in dieser Hinsicht besonders wichtig.

[0005] EP 0 495 825 B1 offenbart die Verwendung von Antigestagenen (kompetitiven Progesteron-Antagonisten) für die Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Mammakarzinomen mit einem erhöhten Gehalt an Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus, was als hoher Risikofaktor angesehen wird. Dies beruht auf der Beobachtung, dass Antigestagene die Progression von Tumorzellen in der G₀G₁-Phase des Zellzyklus blockieren können, was zu einer erheblichen Abnahme der Tumorzellen in der S-Phase führt. Diese Wirkung wurde jedoch mit der Standardtherapie bei Brustkrebs, Tamoxifen, mit Östrogen-therapie oder Ovariectomie nicht beobachtet. Die in EP 0 495 825 B1 untersuchten Antigestagene sind 11 β -[4-N,N-dimethylamino)-phenyl]-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on und 11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-östradien-3-on.

[0006] 17 α -Fluoralkylsteroiden mit starker Antigestagen-Aktivität und Verfahren zu ihrer Herstellung sind in WO 98/34947 beschrieben. WO 98/34947 bespricht oder untersucht nicht die Rolle, die die darin offenbarten 17 α -Fluoralkylsteroiden bei der Zellapoptose oder der Unterbrechung des Zellzyklus spielen.

[0007] Angesichts des möglichen Werts von Mitteln, die Apoptose in Zellen hervorrufen, z.B. im Fall von Tumorzellen durch Blockierung der Progression zur G₀G₁-Phase, ist es wünschenswert weitere Mittel, wie z.B. Antigestagene mit diesem speziellen Wirkmechanismus zu identifizieren. Diese Mittel könnten möglicherweise zur Behandlung und Prävention von bestimmten Krebsarten wie z.B. Brustkrebs verwendet werden, wobei eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist.

Ziel der Erfindung

[0008] Es ist deshalb ein Ziel der vorliegenden Erfindung, die Wirkungsweise von Antigestagenen bei der Hemmung hormonabhängiger Krankheiten, wie z.B. Brustkrebs, weiter zu untersuchen und ein Verfahren

für die gezielte Induktion von Apoptose in Zellen bereitzustellen.

[0009] Überraschenderweise haben die Erfinder entdeckt, dass das Antigestagen 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-östra-4,9-dien-3-on (oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Analogon davon) zur Induktion von Apoptose in einer Zelle verwendet werden kann.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Die vorliegende Erfindung beruht auf der unerwarteten Beobachtung, dass das Antigestagen 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-östra-4,9-dien-3-on (hiernach als „Antigestagen (I)“ bezeichnet) Apoptose oder Zelltod in den Tumorzellen von Standard-Brustkrebs-Tumormodellen auslöst. Es wurde gefunden, dass Antigestagen (I) durch Einleitung terminaler Differenzierung Apoptose in Zellen auslösen kann.

[0011] Die vorliegende Erfindung stellt somit die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Brustkrebs, Ovarialkrebs, Endometriumkrebs, Myelom und Meningiom bereit. Vorzugsweise wird die Induktion der Apoptose durch Einleitung terminaler Differenzierung hervorgerufen. Die Zelle ist vorzugsweise eine Säugetierzelle, insbesondere eine menschliche Zelle und ganz besonders bevorzugt eine Tumorzelle, wobei der Tumor vorzugsweise Brustkrebs ist.

[0012] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebsarten, worin eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist.

[0013] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon zur Einleitung von Apoptose in einer Zelle in vitro. Vorzugsweise ist die Zelle eine Säugetierzelle, insbesondere eine menschliche Zelle und ganz besonders bevorzugt eine Tumorzelle, wobei der Tumor vorzugsweise Brustkrebs ist.

[0014] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Einleitung von Apoptose in einer Zelle durch Verabreichung einer wirksamen Menge von Antigestagen (I) an die Zelle. Dieses Verfahren kann in vitro oder in vivo angewendet werden. Vorzugsweise ist die Zelle eine Säugetierzelle, insbesondere eine menschliche Zelle und ganz besonders

bevorzugt eine Tumorzelle, wobei der Tumor vorzugsweise Brustkrebs ist.

[0015] Aufgrund der Fähigkeit zur Induktion von Apoptose kann das Antigestagen (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Analogon davon zur Behandlung bestimmter Krebsarten, wie z.B. Brustkrebs, verwendet werden, worin eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist. Andere Arten von Krebs oder hormonabhängigen Krankheiten, die aufgrund seiner Fähigkeit zur Induktion von Zellapoptose durch Antigestagen (I) beeinflusst und damit behandelt werden können, sind beispielsweise Brustkrebs, Ovarialkrebs, Endometriumkrebs, Myelom, Meningiom, d.h. Krankheiten, die im Wesentlichen auf die Anwesenheit von Hormonrezeptoren und/oder hormonabhängigen Pfaden zurückgehen oder davon beeinflusst werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0016] [Fig. 1](#) zeigt die hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum durch Induktion von Apoptose durch Antigestagen (I) in einer Dosis/Wirkungs-Studie bei DMBA-induziertem Mammakarzinom von Ratten im Vergleich mit einer Kontrolle, dem Antigestagen Onapriston und Ovariectomie. Die Studie wurde mit Antigestagen (I) in Tagesdosen von 0,5, 2,0, 5,0 und 10,0 mg/kg s.c. durchgeführt.

[0017] [Fig. 2](#) zeigt die hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum durch Induktion von Apoptose durch Antigestagen (I) beim NMU-induzierten Mammakarzinom von Ratten, im Vergleich mit einer Kontrolle und Ovariectomie. Die Studie wurde mit Antigestagen (I) in Tagesdosen von 0,5 und 1,0 mg/kg s.c. durchgeführt.

[0018] [Fig. 3](#) zeigt die Induktion von Apoptose und somit die tumorwachstumshemmende Wirkung von Antigestagen (I) in einer Dosis von 10 mg/kg s.c. an xenotransplantierten menschlichen T47D Tumoren in SCID-Mäusen im Vergleich mit einer Kontrolle und Ovariectomie.

[0019] [Fig. 4](#) zeigt die Induktion von Apoptose und somit die tumorwachstumshemmende Wirkung von Antigestagen (I) in einer Dosis von 10 mg/kg s.c. im MCF-7 menschlichen Brustkrebsmodell an SCID-Mäusen im Vergleich mit einer Kontrolle und Ovariectomie.

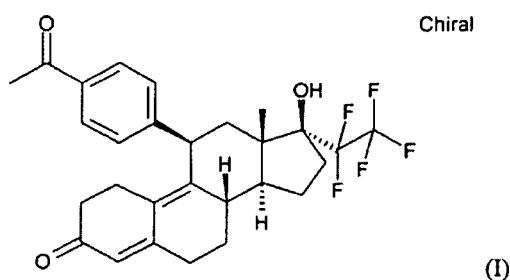
[0020] [Fig. 5A](#) bis [Fig. 5F](#) zeigen histologische Daten im Zusammenhang mit der Induktion von Apoptose im NMU-induzierten Brustkrebsmodell an Ratten (siehe Beispiel 5). Insbesondere zeigt [Fig. 5A](#), dass mit Antigestagen (I) behandelte Tumoren duktile und azinöse Formationen zeigen, die in der Regel mit Sekretmaterial gefüllt sind, im Vergleich mit der Kontrol-

le (Fig. 5B). Fig. 5C zeigt unbehandeltes NMU-induziertes Brustkrebsgewebe mit hoher PCNA (proliferating cell nuclear antigen) Immunreaktivität im Vergleich mit NMU-induziertem Brustkrebsgewebe, das mit Antigestagen (I) behandelt ist (Fig. 5D) und geringe PCNA-Immunreaktivität zeigt. Fig. 5E zeigt das Auftreten von Apoptose in mit Antigestagen (I) behandeltem Brustkrebsgewebe im Vergleich mit der Kontrolle (Fig. 5E).

[0021] Fig. 6 zeigt die tumorwachstumshemmende Wirkung von Antigestagen (I) in der T47D Brustkrebszelllinie (stimuliert mit Östradiol) mit einer wirksamen Schwellkonzentration von 10^{-9} bis 10^{-8} mol/l, im Vergleich mit dem Antigestagen Onapriston und dem reinen Antiöstrogen 11 β -Fluor-7 α -{5-[N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propylamino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 98/07740).

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0022] Antigestagen (I) – 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-östra-4,9-dien-3-on – wird durch unten durch die Formel (I) dargestellt:



[0023] Antigestagen (I) (oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Analogon davon) ist ein wertvolles pharmazeutisches Mittel mit starker Antigestagen-Aktivität. Antigestagen (I) kann erfindungsgemäße zur Induktion von Apoptose in Zellen eingesetzt werden.

[0024] Es sollten aber auch Verbindungen aufgenommen sein, die die Biosynthese von Gestagenen hemmen können.

[0025] Pharmazeutisch annehmbare Derivate oder Analoga von Antigestagen (I) im Sinne der vorliegenden Erfindung können beispielsweise jede der in WO 98/34947 offenbarten erfindungsgemäßen Verbindungen beinhalten.

[0026] Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung durchgeführten Studien zeigten die starken tumorhemmenden Eigenschaften von Antigestagen (I) in einer Vielzahl von hormonabhängigen Tumormodellen (siehe Beispiele 1 bis 6). Ferner wird gezeigt, dass die tumorhemmende Wirkung von Antigestagen (I) infolge der Induktion von Apoptose stärker ist als

die von herkömmlichen antitumoralen Mitteln wie beispielsweise das Antiöstrogen Tamoxifen. Die Behandlung von Brustkrebs mit dem erfindungsgemäßen Antigestagen (I) ist sogar Ovariectomie überlegen.

[0027] Die Anwendung von Antigestagen (I) in den verschiedenen Tumormodellen wie unten in den Beispielen gezeigt ergab eine Anhäufung von Tumorzellen in der G₀G₁-Phase des Zellzyklus sowie eine signifikante und biologisch relevante Abnahme der Anzahl Zellen in der S- und G₂M-Phase des Zellzyklus. Diese Ergebnisse zeigen eine Induktion von Differenzierung. Eine differenzierungsspezifische Unterbrechung von G₁ wurde bereits früher für andere Stammsystems vorgeschlagen (siehe J. J. Wille Jr., Cancer Res. 1982, 42(12): 5139–46; R. E. Scott, J. Cell. Biol. 1982, 94(2): 400–405).

[0028] Die in den verschiedenen Tumormodellen erhaltenen experimentellen Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Antigestagen (I) anscheinend die Differenzierung der mitotisch aktiven polygonalen Tumorzellen zu glandulären Strukturen und Azini mit massiver Sequestrierung von Sekretprodukten und zu spindelförmigen nekrobiotischen Subpopulationen auslöst (siehe Beispiel 5 und insbesondere Fig. 5A und Fig. 5B). Während Tumorgröße, Mitoseindex und Malignitätsgrad stark abnahmen, nahm die Volumenfraktion der glandulären Strukturen in den Tumoren und das Erscheinen von Apoptose im Vergleich mit den Kontrollen um das 3-fache zu (siehe Beispiel 5, Fig. 5E und Fig. 5F).

[0029] Ohne diese Theorie einzuschränken weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass der Hauptmechanismus der antitumoralen Wirkung von Antigestagen (I) in den geprüften Modellen eine direkte progesteron-rezeptor-vermittelte antiproliferative Wirkung auf Ebene der Tumorzellen ist, die durch Induktion von terminaler Differenzierung im Verbindung mit terminalem Zelltod ausgelöst wird. Auf diese Weise scheint Antigestagen (I) den intrinsischen Block in der terminalen Differenzierung beseitigen zu können, der in malignen Tumorzellen in progesteron-rezeptor-positiven Tumoren inhärent ist. Diese antiproliferative Wirkung von Antigestagen (I) scheint von der antihormonalen (antigestagenen) Wirkung von Antigestagen (I) getrennt zu sein.

[0030] Mittel wie Antigestagen (I), die Apoptose in Zellen auslösen, beispielsweise im Fall von Tumorzellen, indem sie die Progression in die G₀G₁-hase blockieren, können potentiell zur Behandlung und Prävention von zahlreichen Erkrankungen verwendet werden. Diese Mittel, einschließlich Antigestagen (I), können für die Behandlung von Krebsarten verwendet werden, bei denen eine erhöhte Anzahl von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus, wie z.B. bei Brustkrebs, ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist.

[0031] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Induktion von Apoptose in einer Zelle. In einer bevorzugten Ausführungsform bezieht sich die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon auf ein Medikament zur Induktion von Apoptose in einer Tumorzelle, vorzugsweise einer Brusttumorzelle in einem Menschen. Ein solches Medikament könnte für die Behandlung von hormonabhängigen Krankheiten, wie z.B. Brustkrebs, vorteilhaft sein, bei denen eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist.

[0032] Die Herstellung von Medikamenten kann nach bekannten Methoden des Standes der Technik erfolgen. Allgemein bekannte und verwendete Adjuvantien und weitere geeignete Träger oder Verdünnungsmittel können verwendet werden. Geeignete Träger und Adjuvantien sind die für Pharmazie, Kosmetika und angrenzende Gebiete empfohlenen in: Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Band 4, (1953), S. 1–39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), S. 918 et seq.; H.v. Czetsch-Lindenwald, „Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete“; Pharm. Ind. 2, 1961, S. 72 et seq.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

[0033] Antigestagene, die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung geeignet sind, vorzugsweise Antigestagen (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Analogon davon kann in pharmazeutische Zusammensetzungen nach bekannten Verfahren der herstellenden Galenik für orale oder parenterale, z.B. intraperitoneale, intramuskuläre, subkutane oder perkutane Verabreichung, eingearbeitet werden. Sie können auch in Gewebe implantiert werden. Implantate können als inerte Materialien beispielsweise biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone wie z.B. Silikonkautschuk umfassen.

[0034] Sie können in Form von Tabletten, Pillen, Dragees, Gelkapseln, Granulat, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes, Gels oder durch intravaginale (z.B. Vaginalringe) oder intrauterine Systeme (z.B. Diaphragma, Schlaufen) verabreicht werden.

[0035] Zur Herstellung eines Medikaments zur oralen Verabreichung können die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wie oben definiert geeigneten Antigestagene mit allgemein bekannten und verwendeten Adjuvantien und Trägern gemischt werden, beispielsweise mit Gummi arabicum, Talk, Stärke,

Zucker wie z.B. Mannitose, Methylcellulose, Lactose, Gelatine, oberflächenaktive Mittel, Magnesiumstearat, wässrige oder nichtwässrige Hilfsstoffe, Paraffinderivate, Vernetzungsmittel, Dispergiermittel, Emulgatoren, Gleitmittel, Konservierungsmittel und Aromen (z.B. ätherische Öle). In einer pharmazeutischen Zusammensetzung kann als Antigestagen in einer Zusammensetzung aus Mikroteilchen, z.B. Nanoteilchen, dispergiert sein.

[0036] Um die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs weiter zu verbessern, können die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wie oben definiert geeigneten Antigestagene auch als Cyclodextrin-Clathrate formuliert werden, indem sie mit α -, β - oder γ -Cyclodextrinen oder Derivaten davon gemäß dem in PCT/EP95/02656 offenbarten Verfahren reagiert werden.

[0037] Für die parenterale Verabreichung können die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wie oben definiert geeigneten Antigestagene in einem physiologisch annehmbaren Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beispielsweise in Ölen mit oder ohne Löslichmacher, oberflächenaktiven Mitteln, Dispergiermitteln oder Emulgatoren. Als Öle kommen beispielsweise ohne Einschränkung Olivenöl, Erdnussöl, Baumwollsaatöl, Sojaöl, Rhizininusöl und Sesamöl in Betracht.

[0038] Die zu verabreichende Menge (d.h. „eine pharmazeutisch wirksame Menge“) schwankt innerhalb eines breiten Bereichs und hängt von der zu behandelten Erkrankung und dem Verabreichungsweg ab. Sie kann jede beliebige Menge umfassen, die für die beabsichtigte Behandlung wirksam ist. Die Bestimmung einer „pharmazeutisch wirksamen Menge“ liegt im Rahmen des Könnens des Fachmanns.

[0039] Eine Einheitsdosis kann ca. 0,1 bis 100 mg Wirkstoff(e) darstellen. Zur Verabreichung am Menschen beträgt die Tagesdosis des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe ca. 0,1 bis 400 mg, vorzugsweise 10 bis 100 mg, insbesondere 50 mg.

[0040] Die Medikamente können auch durch eine Depotinjektion oder eine Implantatzubereitung verabreicht werden, wahlweise zur verzögerten Abgabe des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe.

[0041] Die bevorzugte Verabreichungsmethode ist die orale Verabreichung. Die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung vorgesehenen Antigestagene und insbesondere Antigestagen (I) eignen sich besonders für die orale Verabreichung.

[0042] Gemäß allen Aspekten der vorliegenden Erfindung kann auch mindestens ein Antigestagen wie oben definiert, insbesondere Antigestagen (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Ana-

logon davon mit mindestens einem Antiöstrogen kombiniert werden, weil viele hormonabhängige Erkrankungen, insbesondere Brustkrebs, nicht nur Progesteron-Rezeptoren sondern auch Östrogen-Rezeptoren aufweisen. Das Antiöstrogen kann entweder gleichzeitig oder in sequentieller Reihenfolge mit dem Antigestagen verabreicht werden und insbesondere mit Antigestagen (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Derivat oder Analogon davon. Die Menge von Antigestagen und Antiöstrogen kann gleich sein oder eine Komponente kann gegenüber der anderen vorherrschen, beispielsweise in einem Verhältnis von Antigestagen:Antiöstrogen von 1:50 bis 50:1, vorzugsweise 1:30 bis 30:1 und insbesondere 1:15 bis 15:1.

[0043] Beispiele für geeignete Antiöstrogene zur erfindungsgemäßen Verwendung sind nichtsteroidale Antiöstrogene, wie z.B. Tamoxifen und Nafoxidin und Raloxifen, Faslodex und EM800. Beispiele für steroidale Antiöstrogene sind die in EP 0 348 341 A offenbarten und die in WO 98/07740 offenbarten, insbesondere 11 β -Fluor-7 α -{5-[N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propyl]amino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, oder die in WO 99/33855 offenbarten, insbesondere 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluorodecyl)-amino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol oder pharmazeutisch annehmbare Derivate oder Analoge davon. Aromatase-Hemmer mit einer Antiöstrogen-Wirkung, wie beispielsweise die auf Seite 7 und 8 von EP 0 495 825 B1 offenbarten, könne ebenfalls als Antiöstrogene verwendet werden.

[0044] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krebsart, bei der eine erhöhte Menge von Tumorzellen in der S-Phase des Zellzyklus ein Hinweis auf ein hohes Risiko ist. Die Anzahl Tumorzellen in der S-Phase kann durch DNA-Flusszytometrie wie in Dressler et al., „DNA Flow Cytometry and Prognostic Factors in 1331 Frozen Breast Cancer Specimens“, Cancer, Band 61(3), 1988, S. 420–427 beschrieben bestimmt werden; siehe auch McGuire & Dressler, „Emerging Impact of Flow Cytometry in Predicting Recurrence and Survival in Breast Cancer Patients“, JNCI, Band 75(3), 1985, S. 405–409. Ein hochriskante Menge von Tumorzellen in der S-Phase deutet auf einen besonders geeigneten Kandidaten für die erfindungsgemäße Verwendung hin. Im Fall von Antigestagen (I) ergibt sich der Vorteil aus der starken antitumoralen Wirkung, wie sie in Standardtiermodellen zu sehen ist (siehe Beispiele 1 bis 4), und dem Wirkmechanismus dieses Mittels zur Induktion von Apoptose (siehe insbesondere Beispiel 5) und der Unterbrechung des Zellzyklus.

[0045] In einem alternativen Aspekt liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Einleitung von Apoptose in einer Zelle. Die Zelle ist vorzugsweise eine Säugetierzelle und insbesondere eine menschliche Zelle und das Verfahren kann in vitro oder in vivo angewandt werden. Vorzugsweise wird die Apoptose über den Mechanismus der Einleitung von terminaler Differenzierung ausgelöst, beispielsweise durch Verabreichung von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon. Bei dem Verfahren kann eine wirksame Menge von Antigestagen (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Derivats oder Analogons davon auf die fraglichen Zellen aufgebracht werden. In der T47D Brustkrebs-Zelllinie, deren Wachstum durch Verabreichung von Östradiol stimuliert wird, induzierte Antigestagen (I) beispielsweise eine komplette Hemmung des Zellwachstums mit einer wirksamen Schwellkonzentration zwischen 10^{-9} und 10^{-8} mol (siehe Beispiel 6 und [Fig. 6](#)). Dies ist besonders überraschend, da das bekannte Antigestagen Onapriston keine reduzierende Wirkung auf das Zellwachstum in diesem Tumormodell hat. Somit ist Antigestagen (I) im Hinblick auf Wirkung und Wirksamkeit anderen Antigestagenen wie z.B. Onapriston und Antiöstrogenen wie z.B. Tamoxifen und sogar reinen Antiöstrogenen wie z.B. 11 β -Fluor-7 α -{5-[N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propylamino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 98/07740) gegenüber überlegen.

[0046] Die Rolle von Antigestagen (I) bei der Induktion der Apoptose in der Zelle weist darauf hin, dass dieses Antigestagen (oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Analogon davon) bei vielen Erkrankungen und insbesondere bei hormonabhängigen Erkrankungen nützlich sein kann, wenn die Induktion von Apoptose besonders wünschenswert ist. Insbesondere kann sie bei der Behandlung von Krankheiten wie Brustkrebs, Ovarialkrebs, Endometriumkrebs, Myelom, anovulatorische Infertilität, Meningiom, d.h. Krankheiten die im Wesentlichen auf die Anwesenheit von Hormonrezeptoren und/oder hormonabhängigen Pfaden zurückgehen oder davon beeinflusst werden, verwendet werden. Antigestagene, wie z.B. Antigestagen (I), kann somit weiter zur Herstellung von Medikamenten zur Einleitung von Apoptose oder Zelltod zur Behandlung von hormonabhängigen Erkrankungen wie bereits oben beschrieben verwendet werden.

[0047] Die Erfindung wird in den Beispielen weiter veranschaulicht. Die folgenden Beispiel sind nicht einschränkend zu verstehen.

Beispiele

Beispiel 1:

Dosis/Wirkungsstudie im DMBA-induzierten Tumormodell

Material und Methoden:

[0048] In dieser Studie wurden unreife weibliche Sprague-Dawley-Ratten (49–51 Tage alt; 10 Tiere/Gruppe) verwendet. Mammatumoren wurden durch eine einzelne orale Verabreichung von 10 mg 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthracen (DMBA, Serva/Heidelberg) ausgelöst. Ratten mit mindestens einem etablierten Tumor mit einer Größe über 150 mm² wurden 4 Wochen behandelt mit: 1) Lösungsmittelkontrolle, 2) Ovariectomie bei Behandlungsbeginn, 3) Antigestagen (I), 0.5 mg/kg s.c., 4) Antigestagen (I), 2 mg/kg s.c., 5) Antigestagen (I) 5 mg/kg s.c., 6) Antigestagen (I) 10 mg/kg s.c. und 7) Onapriston, 5 mg/kg s.c. täglich.

[0049] Als Parameter für Wachstumshemmung wurde die Veränderung der Tumorfläche (in % bezüglich der anfänglichen Tumorgöße) durch wöchentliche Messungen bestimmt. Für die statistische Auswertung von Unterschieden der Mittelwerte zwischen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Eine weitere Beschreibung und Auswertung des DMBA-Präventionsmodells finden sich in R. G. Metha, *European Journal of Cancer* 36 (2000), S. 1275–1282.

Ergebnisse:

[0050] In intakten Kontrolltieren wurde progressives Tumorwachstum beobachtet, während Ovariectomie zu einer erheblichen Tumorprogression bei 90% der Tiere führte. Die Behandlung mit Antigestagen (I) in Dosen von 2 mg/kg oder mehr führte zu einer signifikanten Induktion von Apoptose mit resultierender Hemmung des Tumorwachstums im Vergleich mit der Kontrolle (siehe [Fig. 2](#)). Es bestand eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Während die Behandlung mit 0,5 mg/kg Antigestagen (I) das Tumorwachstum nicht signifikant verhindert, wurden bei 2 mg/kg maximale Induktion von Apoptose und somit Wachstumshemmung beobachtet. In dieser Gruppe wurde bei 50% der Ratten vollständige Tumorregression beobachtet. Die Wirkung der höchsten in diesem Versuch untersuchten Dosis von Antigestagen (I) (10 mg/kg) war mit der von 2 mg/kg vergleichbar. Onapriston (5 mg/kg s.c.) war deutlich weniger wirksam als Antigestagen (I) bei vergleichbaren Dosen.

Schlussfolgerung:

[0051] Im DMBA-induzierten Mammatumormodell bei Ratten führte Antigestagen (I) zu einer starken In-

duktion von Apoptose in den Tumorzellen und somit zur vollständigen Unterdrückung des Tumorwachstums in intakten Tieren. Es wurde gefunden, dass 2 mg/kg Antigestagen (I) eine maximale apoptotische Wirkung auf Tumorzellen ausübt. Antigestagen (I) war Onapriston im Hinblick auf die Unterdrückung des Tumorwachstums klar überlegen.

Beispiel 2:

Hemmung des Tumorwachstums im NMU-induzierten Brustkrebsmodell in Ratten

Material und Methoden:

[0052] Tumoren wurden durch einmalige intravenöse Injektion von NMU (Nitrosomethylharnstoff, 50 mg/kg) in weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (von Tierzucht Schönwalde, Alter 50–55 Tage) induziert. 10 Tage später wurden Ratten mit mindestens einem etablierten Tumor 4 Wochen lang wie folgt behandelt: 1) Lösungsmittelkontrolle, 2) Ovariectomie bei Behandlungsbeginn, 3) Antigestagen (I), 1,0 mg/kg/Tag, 4) Antigestagen (I), 0.5 mg/kg/Tag und 5) Onapriston, 5 mg/kg/Tag. Als Parameter für Wachstumshemmung wurde die Veränderung der Tumorfläche (in % bezüglich der anfänglichen Tumorgöße) durch wöchentliche Messungen bestimmt. Für die statistische Auswertung von Unterschieden der Mittelwerte zwischen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet.

Ergebnisse:

[0053] In intakten Kontrolltieren wurde progressives Tumorwachstum beobachtet, während Ovariectomie zu vollständiger Unterdrückung des Tumorwachstums führte. Die Behandlung mit Antigestagen (I) in Dosen von 0,5 oder 1,0 mg/kg führte zu einer signifikanten Hemmung des Tumorwachstums durch Induktion von Apoptose im Vergleich mit der Kontrolle (siehe [Fig. 2](#)). Onapriston (5 mg/kg) war deutlich weniger wirksam als Antigestagen (I) in der viel niedrigeren Dosis von 0,5 mg/kg.

Schlussfolgerungen:

[0054] Im MNU-induzierten Mammatumormodell in Ratten führt Antigestagen (I) durch seine starke Fähigkeit zur Induktion von Apoptose in Tumorzellen zu vollständiger Unterdrückung des Tumorwachstums in intakten Tieren. Beide Dosen (1,0 mg/kg und 0,5 mg/kg) von Antigestagen (I) haben eine signifikante apoptotische Wirkung auf die Tumorzellen.

Beispiel 3:

Menschliches T47D Brustkrebs-Xenotransplantat in SCID-Mäusen

Material und Methoden:

[0055] Weibliche Fox Chase SCID-Mäuse (M&B) erhielten eine Nahrungsergänzung mit Östradiol-Pellets (Innovative Research of America). T47D Brustkrebszellen von Zellkultur und suspendiert in Matrigel wurden s.c. in den Leistenbereich der Mäuse implantiert. Die Behandlung wurde begonnen, wenn die Tumoren eine Größe von ca. 25 mm² hatten. Die Behandlung wurde bis zur Progression der Tumoren fortgesetzt. Die Versuchsgruppen waren: 1) Kontrolle (Vehikel), 2) Ovariectomie, 3) Antigestagen (I) 10 mg/kg s.c. Die Tumorfläche wurde durch Zirkel-Messungen bestimmt. Der Kruskal-Wallis-Test wurde für die statistische Auswertung von Unterschieden der Mittelwerte zwischen den Gruppen verwendet.

Ergebnisse:

[0056] Im T47D-Brustkrebsmodell führte die Ovariectomie zu einer erheblichen Unterdrückung des Tumorwachstums im Vergleich mit dem schnellen Wachstum in der Kontrolle. [Fig. 3](#) zeigt deutlich, dass die subkutane Verabreichung von 10 mg/kg Antigestagen (I) Apoptose in Tumorzellen auslöst. Die Wirkung von Antigestagen (I) ist fast mit der Wirkung einer herkömmlichen Östrogenzugstherapie (Ovariectomie) vergleichbar.

Schlussfolgerung:

[0057] Die Wirkung von Antigestagen (I) im Hinblick auf die Induktion von Apoptose und somit die Hemmung des Wachstums des menschlichen T47D Brustkrebses in Form eines Xenotransplantats in Fox Chase SCID-Mäusen ist mit der Wirkung einer Standard-Östrogenzugstherapie (Ovariectomie), die als Methode mit der maximalen Wirkung für die Unterdrückung des Wachstums von Brustkrebs in diesem Modell gilt, vergleichbar.

Beispiel 4:

Menschliches MCF-7-Brustkrebs-Xenotransplantat in SCID-Mäusen

Material und Methoden:

[0058] Weibliche Fox Chase SCID-Mäuse (M&B) erhielten eine Nahrungsergänzung mit Östradiol-Pellets (Innovative Research of America). MCF7-Brustkrebszellen von Zellkultur und suspendiert in Matrigel wurden s.c. in den Leistenbereich der Mäuse implantiert. Die Behandlung wurde begonnen, wenn die Tumoren eine Größe von ca. 25 mm² hatten. Die Be-

handlung wurde bis zur Progression der Tumoren fortgesetzt. Die Versuchsgruppen waren: 1) Kontrolle (Vehikel), 2) Ovariectomie, 3) Antigestagen (I) 10 mg/kg s.c. Die Tumorfläche wurde durch Zirkel-Messungen bestimmt. Der Kruskal-Wallis-Test wurde für die statistische Auswertung von Unterschieden der Mittelwerte zwischen den Gruppen verwendet.

Ergebnisse:

[0059] Im MCF7-Brustkrebsmodell führte die Ovariectomie zu einer erheblichen Unterdrückung des Tumorwachstums im Vergleich mit dem schnellen Wachstum in der Kontrolle. [Fig. 4](#) zeigt deutlich, dass die subkutane Verabreichung von 10 mg/kg Antigestagen (I) Apoptose in Tumorzellen auslöst. Die Wirkung von Antigestagen (I) ist fast mit der Wirkung einer herkömmlichen Östrogenzugstherapie (Ovariectomie) vergleichbar.

Schlussfolgerung:

[0060] Die Wirkung von Antigestagen (I) im Hinblick auf die Induktion von Apoptose und somit die Hemmung des Wachstums des menschlichen MCF7 Brustkrebses in Form eines Xenotransplantats in Fox Chase SCID-Mäusen ist mit der Wirkung einer Standard-Östrogenzugstherapie (Ovariectomie) vergleichbar.

Beispiel 5:

MNU-induzierter Brustkrebs an der Ratte (Histologie, Proliferationsindex und TUNEL-Assay)

Material und Methoden:

[0061] Tumoren wurden durch eine einmalige intravenöse Injektion von NMU (Nitrosomethylharnstoff, 50 mg/kg) in weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (von Tierzucht Schönwalde, Alter 50–55 Tage) ausgelöst. Ratten mit mindestens einem etablierten Tumor mit einer Größe über 150 mm² wurden 7 Tage wie folgt behandelt: 1) Lösungsmittelkontrolle, 2) Ovariectomie zu Behandlungsbeginn, 3) Antigestagen (I) 3 mg/kg s.c. täglich. Am Ende der Behandlung wurden die Tumoren ausgeschnitten, in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. An diesen ausgeschnittenen Tumoren wurden histologische Untersuchungen und Apoptose-Induktionsassays durchgeführt und der Proliferationsindex untersucht.

[0062] Histologie: Für die histologische Untersuchung wurden Gewebepreparate mit Hämatoxylin angefärbt und mikroskopisch untersucht.

[0063] Proliferationsindex: Zur Bestimmung des Proliferationsindex wurde die PCNA-Expression bestimmt. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ist ein 36 kD Kernprotein, das mit dem Zellzyklus asso-

ziiert ist. Nukleare PCNA-Immunreaktivität findet sich im proliferativen Kompartiment von normalen Geweben. Ein monoklonaler Antikörper, der ein gegen Fixierung und Verarbeitung resistentes Epitop erkennt, wurde zur Untersuchung der Gewebeverteilung verwendet.

[0064] TUNEL (Apoptose-Test): Das biochemische Kennzeichen der Apoptose ist der Abbau der genomischen DNA, ein irreversibles Ereignis, das zum Zelltod führt. Diese charakteristische DNA-Fragmentierung ist das Ergebnis der Aktivierung von Kernendonucleasen, die DNA an Stellen zwischen nucleosomalen Einheiten selektiv spalten. Diese DNA-Strangbrüche wurden durch enzymatische Kennzeichnung der 3'-OH-Endungen mit Fluorescein-dUTP unter Verwendung der terminalen Desoxynucleotidyltransferase (TUNEL, Terminal Deoxynucleotidyl Transferase-Mediated dUTP Nick End Labeling, siehe Gavrieli et al., J. Cell. Biol. 119, 493, 1992) nachgewiesen. Enthaltene Fluorescein wurde mit dem Anti-Fluorescein-Antikörper alkalischer Phosphatase-Konjugat durch alkalische Phosphatase-Substratreaktion nachgewiesen.

Ergebnisse:

[0065] Histologie: Nach der Behandlung mit Antigestagen (I) zeigten die Gewebeabschnitte von NMU-Tumoren dysplastische duktales und azinöse Formationen, die in der Regel mit Sekretmaterial gefüllt waren ([Fig. 5A](#)). Darüber hinaus nahm die Volumenfraktion der glandulären Strukturen in den Tumoren im Vergleich mit den Kontrollen zu ([Fig. 5B](#)). Ferner zeigten die Mammatumoren von mit Antigestagen (I) behandelten Tieren die morphologischen Merkmale einer Differenzierung.

[0066] Proliferationsindex: PCNA-Immunreaktivität ist in unbehandelten NMU-induzierten Brustkrebsgewebe hoch ([Fig. 5C](#): unbehandelte Kontrolle). Die Anzahl Zellen mit PCNA-Immunreaktivität wird durch Induktion von Differenzierung in NMU-induziertem Brustkrebsgewebe von mit Antigestagen (I) behandelten Ratten verringert ([Fig. 5D](#)). Diese Daten zeigen, dass bei Brustkrebs die Behandlung mit Antigestagen zu einer Reduzierung des Proliferationsindex durch Induktion von Differenzierung führt.

[0067] TUNEL (Apoptose): [Fig. 5E](#) zeigt das Auftreten von Apoptose durch Antigestagen (I) in NMU-induziertem Brustkrebsgewebe im Vergleich mit der unbehandelten Kontrolle ([Fig. 5F](#)). Es ist klar ersichtlich, dass Antigestagen (I) allein Apoptose in NMU-induziertem Brustkrebsgewebe auslösen konnte und so das Wachstum dieser Tumoren hemmte.

Beispiel 6:

Antiproliferative Wirkung von Antigestagen (I) in vitro in der T47D-Zelllinie

Material und Methoden:

[0068] T47D-Zellen wurden in mit Aktivkohle behandeltem Serum mit 0,1 nM E2 (Östradiol) plus Antigestagen (I) 6 Tage ohne Mediumwechsel gezüchtet. Nach Fixierung und anschließender Anfärbung mit Kristallviolett wurde die Absorption aufgezeichnet und die Werte auf die Absorption von unbehandelten Kontrollen wie von R. B. Lichtner, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999, 71; 181–189 beschrieben normalisiert. Der TUNEL-Assay wird analog dem obigen Beispiel 5 durchgeführt, mit dem einzigen Unterschied, dass anstelle der Gewebeabschnitte für den Assay Zellen verwendet werden, die auf mikroskopischen Objektträgern gezüchtet wurden.

Ergebnisse:

[0069] In diesem in vitro Test mit der T47D-Zelllinie zeigte Antigestagen (I) starke tumorwachstumshemmende Aktivität mit einer wirksamen Schwellkonzentration von 10^{-9} bis 10^{-8} mol/l, während das Antigestagen Onapriston keine hemmende Wirkung zeigte. Selbst das reine Antiöstrogen 11 β -Fluoro-7 α -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propylamino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 98/07740) was deutlich geringer wirksam als Antigestagen (I) (siehe [Fig. 6](#)).

Schlussfolgerung:

[0070] Erfindungsgemäßes Antigestagen (I) löst eine vollständige Unterdrückung des östradiolstimulierten T47D-Zellwachstums in sehr geringen Konzentrationen aus und ist somit im Hinblick auf Wirkung und Wirksamkeit den anderen untersuchten Antigestagenen, wie z.B. Onapriston und dem reinen Antiöstrogen 11 β -Fluoro-7 α -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propylamino]-pentyl}-östra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol überlegen.

Patentansprüche

1. Verwendung des Antigestagens 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroethyl)-östra-4,9-dien-3-on oder eine pharmazeutisch annehmbare Derivats oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krebsart, ausgewählt aus der Brustkrebs, Ovarialkrebs, Endometriumkrebs, Myelom und Meningiom umfassenden Gruppe, mit einer Anzahl Tumorzellen in der S-Phase, die ein hohes Risiko darstellt, durch Induktion von Apoptose durch Verabreichung dieses Antigestagens oder eines pharmazeutisch annehm-

baren Derivats oder Analogons davon in einer Tagesdosis von 0,1 bis 400 mg/kg.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin der Krebs Brustkrebs ist.

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

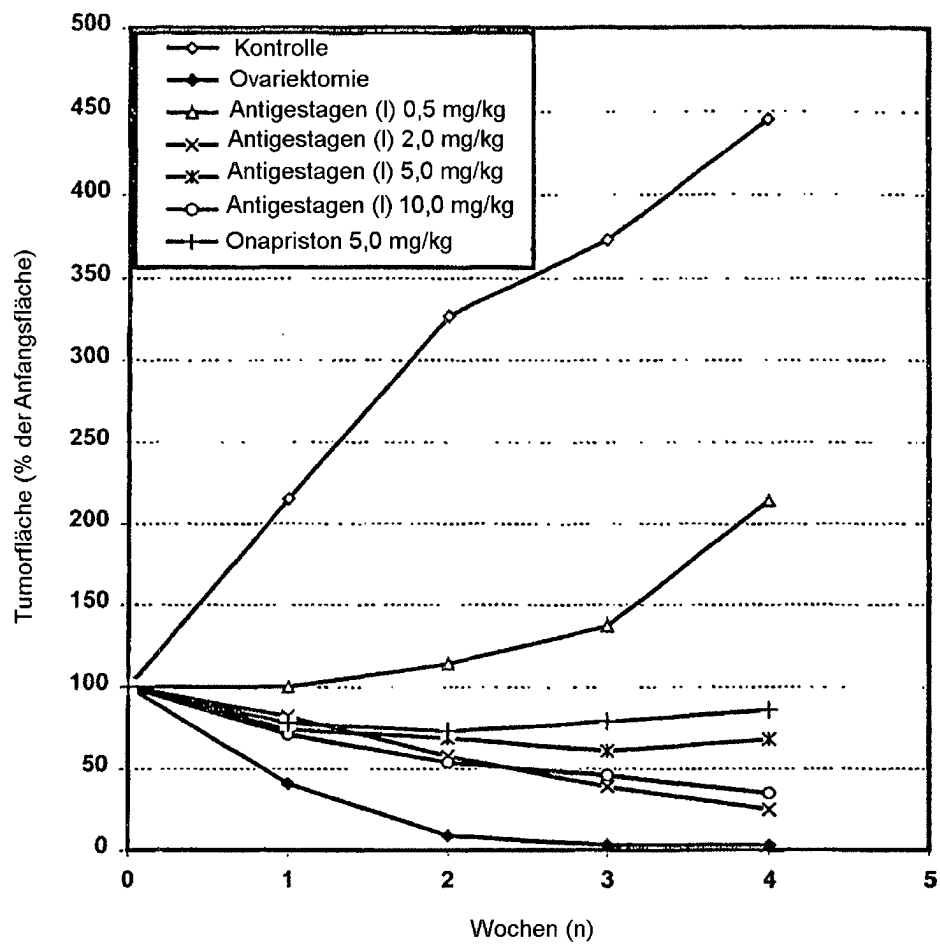


Fig. 2

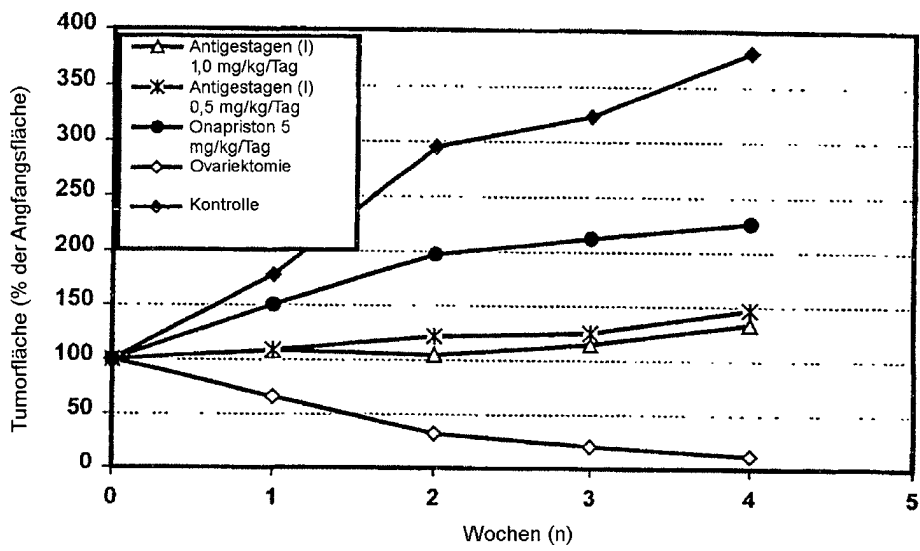


Fig. 3

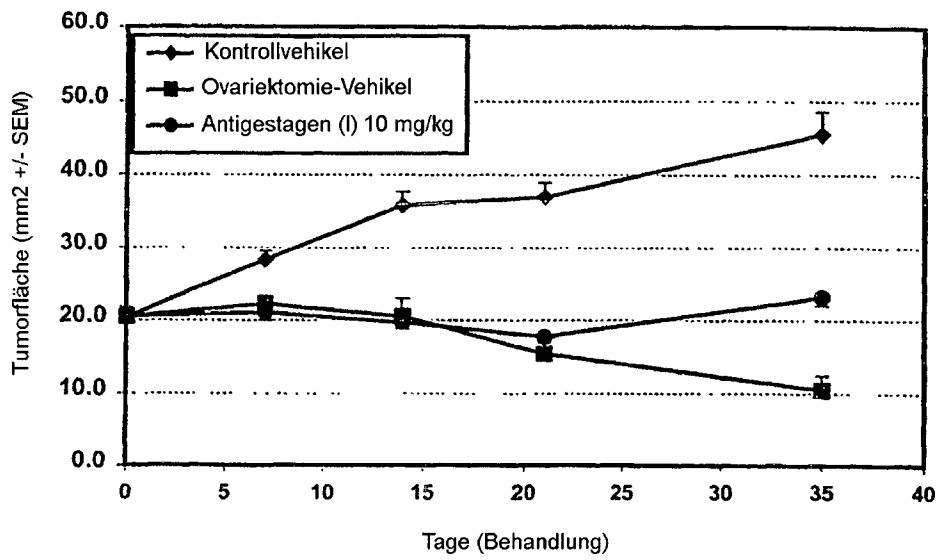


Fig. 4

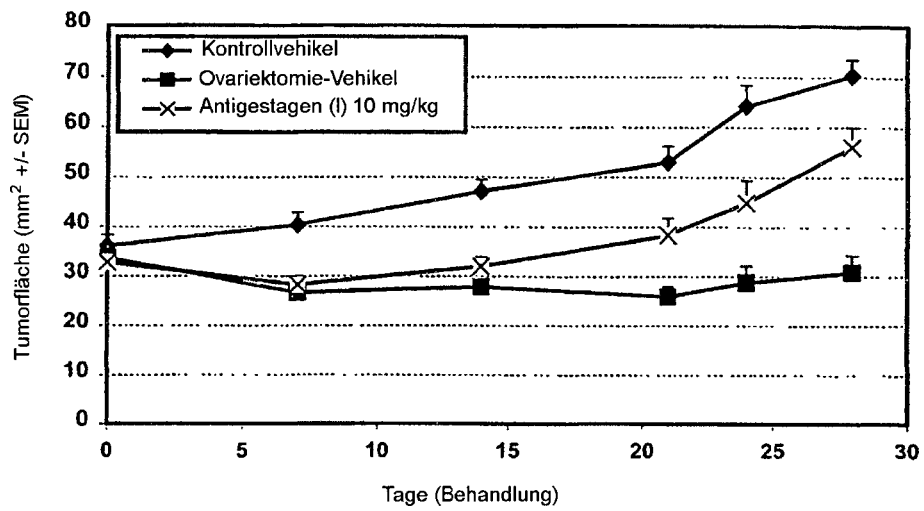


Fig. 5A

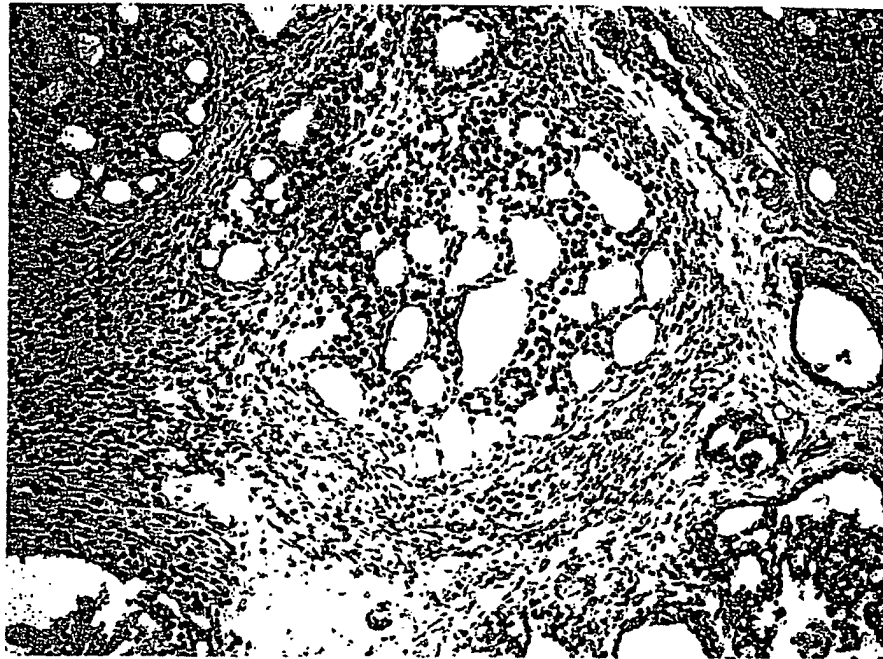


Fig. 5B

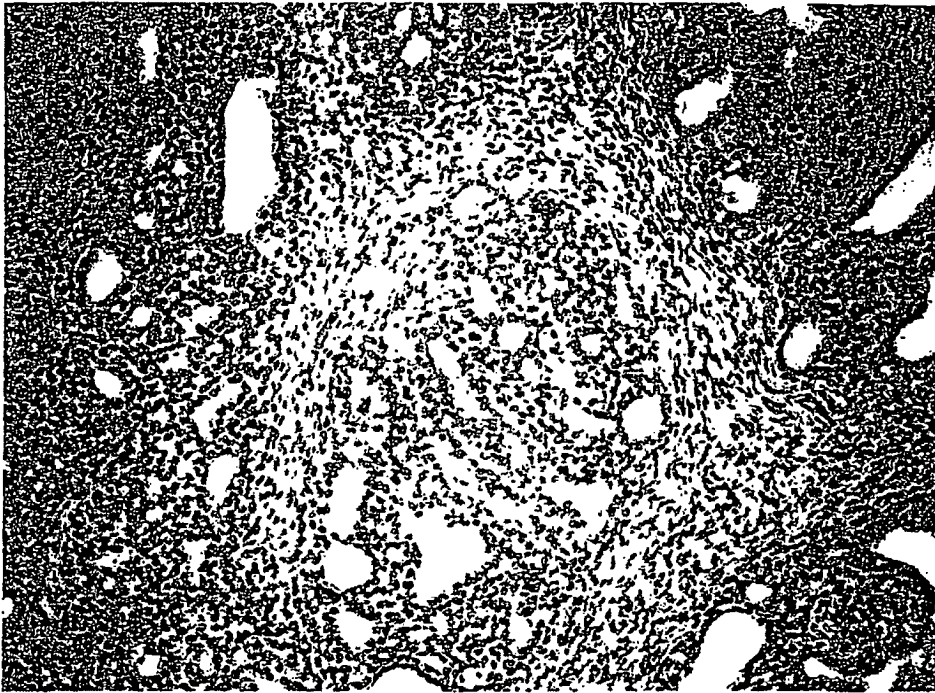


Fig. 5C

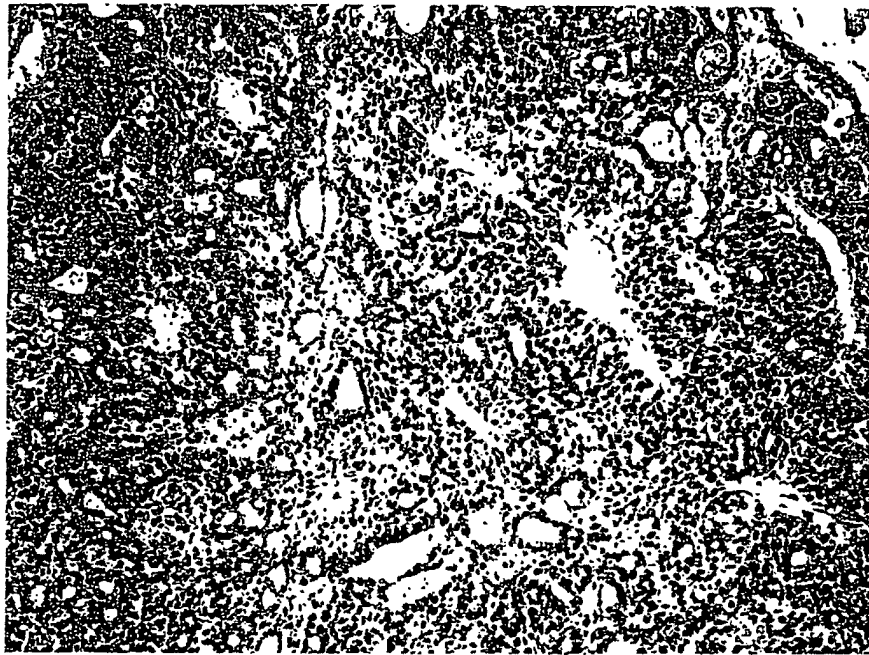


Fig. 5D

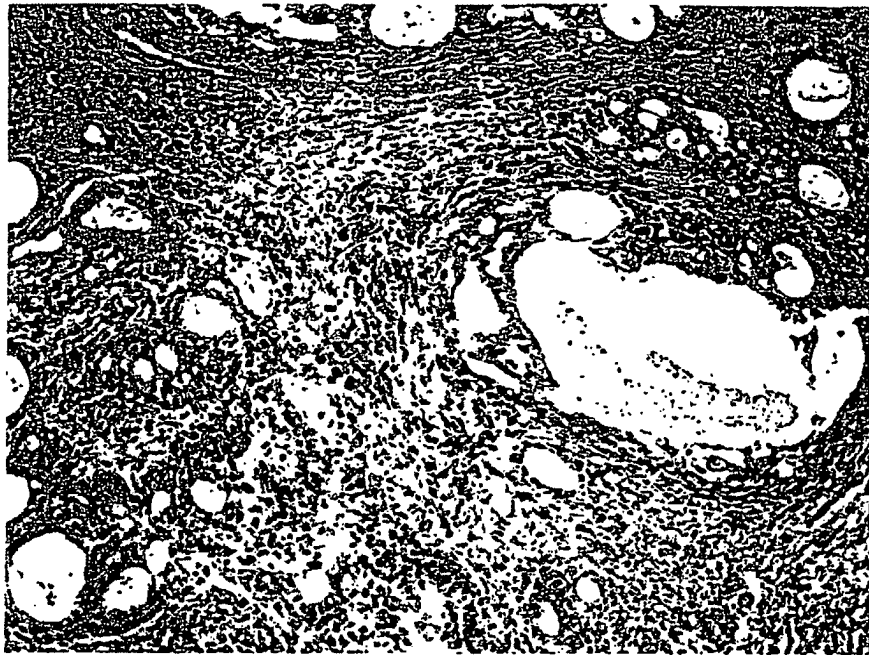


Fig. 5E

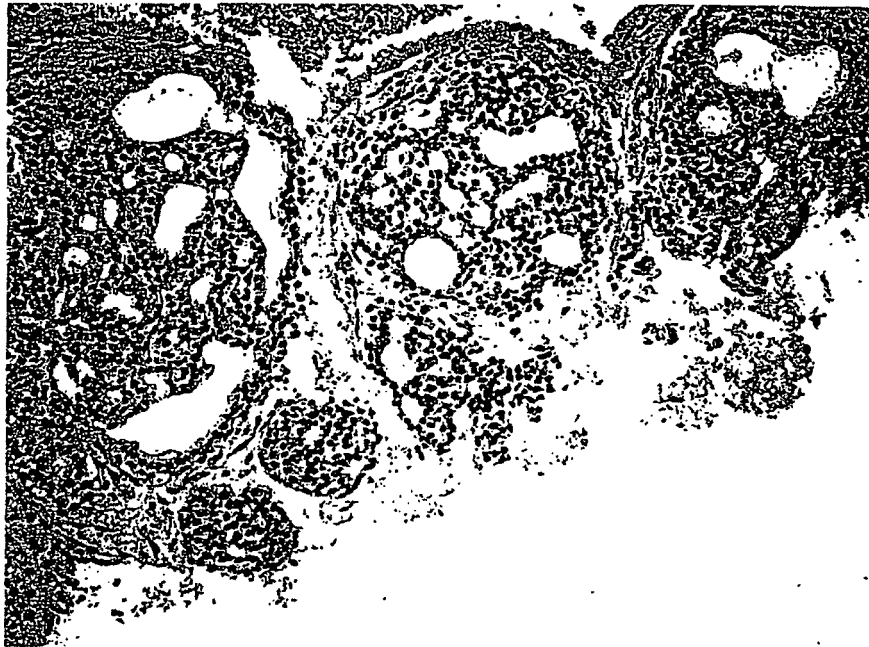


Fig. 5F

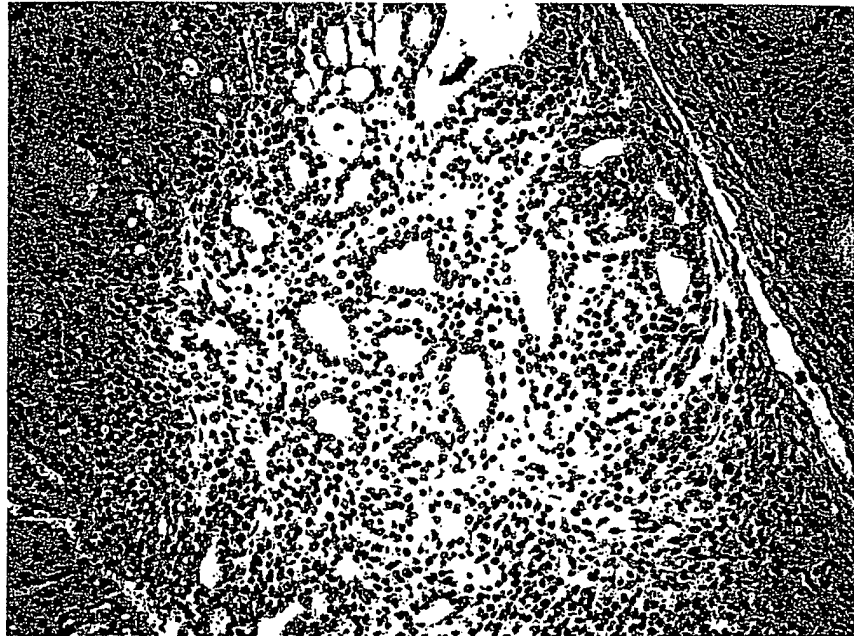


Fig. 6

