

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid: Synthese und pharmakologische Bewertung eines neues Antiestrogens

Rolf W. Hartmann, Hans-Dieter vom Orde, Alexander Heindl und Helmut Schönenberger

Sonderforschungsbereich 234, Institut für Pharmazie, Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie II, Universität Regensburg, D-8400 Regensburg

Eingegangen am 21. Januar 1988

Die Synthese von N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid (**1**) wird beschrieben. Die Verbindung zeigt eine relative Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor (ER) von 2.4. Im Uterusgewichtstest an der juvenilen NMRI-Maus erweist sich **1** als starkes Antiestrogen. Schwache estrogenische Nebenwirkungen werden nur in hohen Dosen festgestellt. Weder am hormonabhängigen, transplantablen MXT-Mammatumor der BD2F₁-Maus, noch am hormonabhängigen 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (DMBA)-induzierten Mammacarcinom der SD-Ratte zeigt **1** eine signifikante tumorhemmende Wirkung.

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid: Synthesis and Pharmacological Evaluation of a New Antiestrogen

The synthesis of N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluoro-2-propyl)-4-hydroxybenzamide (**1**) is described. The compound shows a relative binding affinity for the estrogen receptor (ER) of 2.4. In the uterine weight test of the juvenile NMRI-mouse **1** is a strong antiestrogen. Only in high doses **1** exhibits weak estrogenic side effects. Neither on the hormone-dependent, transplantable MXT-mammary tumor of the BD2F₁ mouse, nor on the hormone-dependent 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)-induced-mammary carcinoma of the SD-rat compound **1** shows significant anti-tumor activity.

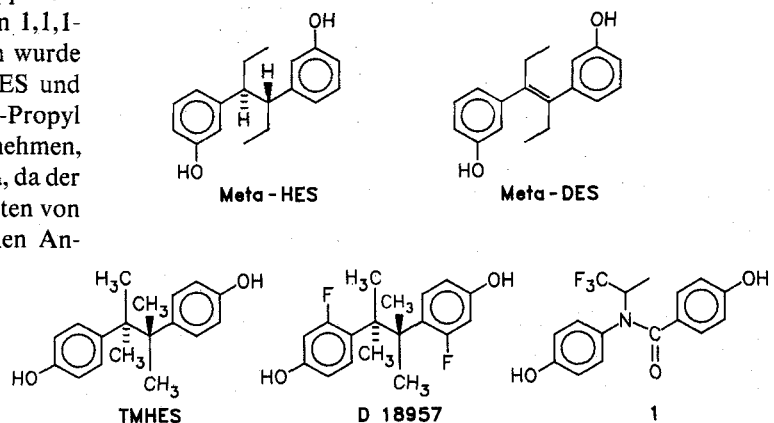
In den letzten Jahren haben Antiestrogene in der Krebstherapie, insbesondere bei der Behandlung des hormonabhängigen Mammacarcinoms, große Bedeutung erlangt¹. Durch Strukturmodifizierung der synthetischen Estrogene Diethylstilbestrol (DES) und Hexestrol (HES) konnten Antiestrogene unterschiedlichen Wirktyps erhalten werden. Die Verlagerung der para-ständigen Hydroxygruppen in die meta-Position führte zu den „partiellen“ Antiestrogenen Meta-DES² und Meta-HES³⁻⁵. Während die Einführung weiterer Substituenten an den Phenylresten die Estrogenantagonistische Wirkung meist wieder reduzierte⁶, konnte durch Variation der Alkylreste an den C-Atomen 1 und 2 von Meta-DES und Meta-HES eine Steigerung der antiestrogenen Potenz erzielt werden^{4, 7}. Als starkes „echtes“ Antiestrogen erwies sich die ebenfalls in unserem Arbeitskreis synthetisierte Verbindung 1,1,2,2-Tetramethyl-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)ethan (TMHES). Sie weist im Gegensatz zu „partiellen“ Antiestrogenen praktisch keine estrogenen Nebenwirkungen auf^{7, 8}. Mit dieser Verbindung war uns die Entwicklung des ersten in der Lit. beschriebenen „echten“ Antiestrogens gelungen. Die mammatumorhemmende Wirkung dieser Verbindung konnte durch Einführung von F-Substituenten in die o-Position beider Phenylreste erheblich gesteigert werden (D 18957)^{9, 10}.

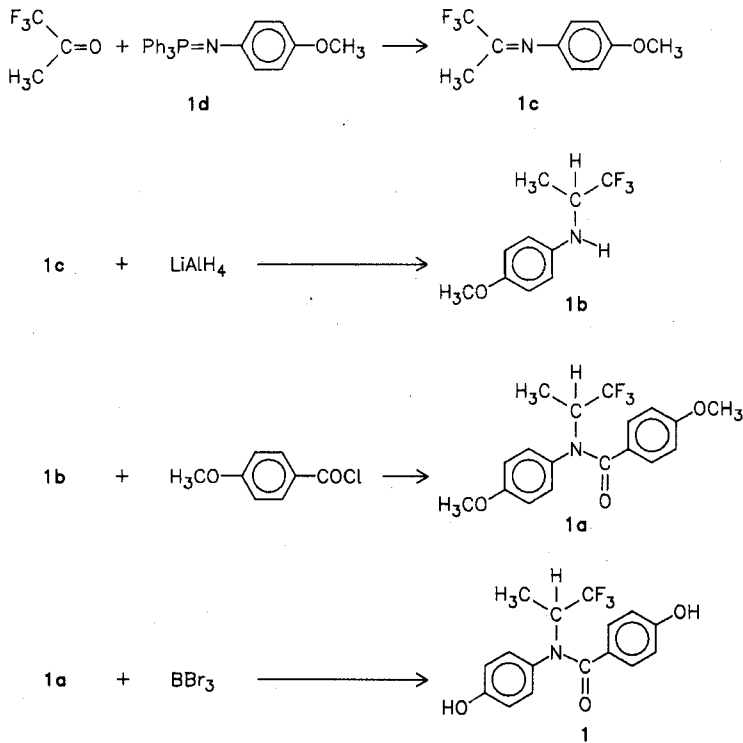
In der vorliegenden Arbeit wird im Rahmen der Entwicklung weiterer Antiestrogene als Brückenglied zwischen zwei p-Hydroxyphenylresten eine Carbonsäureamidgruppe benutzt und diese am Stickstoff zusätzlich durch einen 1,1,1-Trifluorisopropylrest substituiert. Diese Substitution wurde aus 2 Gründen vorgenommen: 1.) Im Fall von HES und Meta-HES steigerte der Austausch von Ethyl durch i-Propyl die Affinität zum ER beträchtlich¹¹. 2.) Es war anzunehmen, daß dieser Effekt durch Fluorierung noch erhöht wird, da der Austausch von H durch F in 1,2-ständigen CH₃-Resten von Diphenylethan-Antiestrogenen zu einem beachtlichen Anstieg der Affinität zum ER führte¹².

Im folgenden wird die Synthese und biologische Prüfung des Antiestrogens N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid (**1**) beschrieben.

Synthese

Die Darstellung des Vorprodukts N-(1,1,1-Trifluor-2-propyl)-4-methoxyanilin (**1b**) erfolgt analog dem von Zeifman et al.¹³ für N-Hexafluorisopropylanilin beschriebenen Weg. Dabei wird 1,1,1-Trifluoracetone mit Triphenylphosphin-4-methoxyphenylimin (**1d**) umgesetzt. Das in hohen Ausbeuten anfallende N-(1,1,1-Trifluor-2-propyliden)-4-methoxyanilin (**1c**) wird mit Lithiumaluminiumhydrid zu **1b** reduziert. Durch Umsetzung von **1b** mit p-Methoxybenzoylchlorid zu **1a** und anschließende Etherspaltung mit Bortribromid wird N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid (**1**) in sehr guten Ausbeuten erhalten.





Pharmakologische Ergebnisse

Nach dem von uns benutzten Screeningsystem¹⁴⁾ wird im ersten Test die Affinität von **1** zum ER bestimmt. Unter Verwendung von Kalbsuteruscytosol wurde eine relative Bindungsaffinität (RBA) von 2.4 ermittelt ($E_2 = 100$; DES = 60). Die neue Verbindung weist damit noch eine deutliche Affinität zum ER auf, die im Vergleich zu DES allerdings drastisch reduziert ist.

Zur Bestimmung der estrogenen und antiestrogenen Wirkung von **1** wird der Uterusgewichtstest nach *Dorfman*¹⁵⁾ benutzt. Im niedrigen Dosierungsbereich von **1** und 10 μg führt **1** zu keiner signifikanten Erhöhung des Uterusgewichts. Hoch dosiert, läßt sich eine schwache uterotrope Wirkung feststellen (Tab. 1).

Tab. 1: Uterotrope Wirkung von Verbindung **1** an der juvenilen NMRI-Maus

Verb.	Dosis, μg^{a}	Wirkung ^{b, c, d)}
Kontr.	0	13.5 \pm 3.0
1	1	13.2 \pm 2.4
	10	13.6 \pm 2.8
	100	17.3 \pm 2.5 ^{e)}
	1000	24.3 \pm 2.7 ^{e)}
Estron	0.4	50.2 \pm 5.9 ^{e)}

a) Tagesdosis/Tier.

b) $[\text{Uterusgewicht (mg)}/\text{Körpergewicht (g)}] \times 100$.

c) Mittelwerte von 10 Tieren \pm Standardabweichung.

d) Der U-Test nach *Wilcoxon*, *Mann* und *Whitney* wurde angewandt.

e) Signifikant ($p < 0.01$).

Im Test auf antiuterotrope Wirkung weist **1** starke Hemmeffekte auf. Das durch Estron stimulierte Uteruswachstum wird in einer Dosierung von 0.5 mg um mehr als 60 % gehemmt (Tab. 2).

Tab. 2: Antiuterotrope Wirkung von **1** an der juvenilen NMRI-Maus

Verb.	Dosis, μg^{a}	Wirkung ^{b, c)}	Hemmung, % ^{d, e)}
Kontr.	0	12.5 \pm 1.9	
1	1	32.5 \pm 4.1	
	10	31.7 \pm 3.8	
	100	25.9 \pm 4.8	28 ^{g)}
	500	19.1 \pm 2.8	65 ^{f)}
Estron	0.1	31.2 \pm 3.7	

a, b, c) Siehe Legende zu Tab. 1.

d) $(W_E - W_{S,E})/(W_E - W_L)$, W_E : Wirkung des Estronstandards, $W_{S,E}$: Estronwirkung bei gleichzeitiger Applikation der Testverbindung, W_L : Wirkung des Lösungsmittels.

e, f) Siehe d) und e) Tab. 1.

g) Signifikant ($p < 0.05$).

Aufgrund der relativ starken antiestrogenen Wirkung wurde **1** an zwei hormonabhängigen Mammacarcinom (MC)-Modellen untersucht, am transplantablen MXT-MC der BD2F₁-Maus und am Dimethylbenzanthracen (DMBA)-induzierten MC der Sprague-Dawley (SD)-Ratte.

Während am MXT-MC der Maus das Antiestrogen Tamoxifen und die operative Entfernung der Ovarien zu einem praktisch vollständigen Rückgang der Tumoren führen, reduziert **1** nur in hohen Dosen das Tumorgewicht (Tab. 3). Die statistische Analyse zeigt allerdings, daß dieser Effekt nicht signifikant ($p > 0.05$) ist. Eine Wiederholung des Versuchs in der Dosierung von 7.01 mg bestätigte dieses Ergebnis. Die Behandlung mit **1** führt in dieser Versuchsanordnung auch zu keiner nennenswerten Erniedrigung der Uterusgewichte.

Tab. 3: Wirkung der Verbindung 1 auf das Wachstum des transplantablen, hormonabhängigen MXT-Tumors der BD2F₁-Maus

Verb.	MG	Dosis, mg ^{a)}	Tumornaßgewicht mg ^{b, g)}	% T/C ^{c)}	Uterotrophe Wirkung ^{d, g)}
Kontr.			352 ± 650	100	88.8 ± 27.0
TAM ^{e)}	563.5	12.14	6 ± 6 ^{h)}	2	88.0 ± 8.5
OV ^{f)}			2 ± 4 ^{h)}	1	17.8 ± 1.9 ^{h)}
1	325.3	3.51	287 ± 274	82	95.3 ± 25.4
		7.01	272 ± 348	77	80.9 ± 18.5
		14.02	107 ± 131	30	68.2 ± 15.8 ⁱ⁾
		28.04	124 ± 187	35	70.5 ± 17.5

a) Dosis/kg Körpergewicht/Appl. (3 mal wöchentlich).

b) Mittelwerte von 10 Tieren ± Standardabweichung.

c) (Durchschnittliches Tumorgewicht der behandelten Gruppe/Durchschnittliches Tumorgewicht der Kontrollgruppe) × 100.

d) [Uterustrockengewicht (mg)/Körpergewicht (g)] × 100.

e) Tamoxifencitrat.

f) Ovariectomierte Kontrollgruppe.

g) Der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney wurde angewandt.

h) Signifikant (p < 0.01).

i) Signifikant (p < 0.05).

Die Ergebnisse am DMBA-induzierten MC decken sich mit denen, die wir am MXT-MC erzielten. Verbindung 1 führt an dem letztgenannten Modell zu einer Verzögerung des Tumorwachstums (Tab. 4). Allerdings ist auch dieser Effekt nicht signifikant.

Diskussion

Der neue Wirkstoff N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid (**1**) kommt dem Typ eines „echten“ Antiestrogens nahe, da seine ausgeprägten antiestrogenen Eigenschaften erst im hohen Dosierungsbereich von estrogenen Nebenwirkungen begleitet sind. Die Beobachtung, daß **1** im Dosisbereich von 3.51 bis 28.04 mg/kg keine ausgeprägte tumorhemmende Wirkung an MC-Modellen wie dem MXT-MC der Maus aufweist, steht im Einklang mit Testresultaten anderer „echter“ Antiestrogene, über die erstmals von uns⁷⁾ und später von anderen Autoren^{16, 17)} berichtet wurde. Ursache dürfte eine durch **1** ausgelöste verstärkte Gonadotropin-Ausschüttung sein. Sie führt zu einer

gesteigerten ovariellen Estrogenbiosynthese. Die vermehrt produzierten Estrogene verdrängen **1** vom ER und verhindern so einen optimalen Antitumoreffekt, der bei Antiestrogenen durch das ER-System vermittelt wird. In Übereinstimmung mit diesem Konzept können ausgeprägte Antitumoreffekte am hormonabhängigen MC mit „echten“ Antiestrogenen erst in hohem Dosisbereich hervorgerufen werden⁷⁾.

„Partielle“ Antiestrogene wie Tamoxifen unterscheiden sich vermutlich in ihrem Wirkungsmechanismus von den „echten“ Antiestrogenen¹⁸⁾. Wir diskutieren einen Mechanismus, der demjenigen hochdosierter Estrogene analog ist, die wie „partielle“ Antiestrogene zu einem Rückgang des hormonabhängigen MC führen¹⁹⁾. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß das nach Ovariectomie in Regression befindliche hormonabhängige MC der Ratte auf Estrogenapplikation ein biphasisches Verhalten zeigt: In niedriger Dosierung erfolgt eine Stimulierung des Tumorwachstums, in höherer Dosierung dagegen eine Hemmung¹⁸⁾. Ein durch Änderung des hormonellen Milieus bedingter Tumorrückgang kann nach Bruchovsky et al.²⁰⁾ mit der Auslösung eines Auto-

Tab. 4: Wirkung von Verbindung 1 auf das DMBA-induzierte Mammacarcinom der SD-Ratte

Verb.	Dosis, mg ^{a)}	Tierzahl	Tumorzahl		CR ^{d)}		Wirkung				p ^{h)}		Tumorflächenänderung % ^{i, k)}
			B ^{b)}	NT ^{c)}	Z ^{e)}	%	Z	%	Z	%	Z	%	
Kontr.	0	8	22	18	0	0	2	9	5	23	15	68	+ 288
OV ^{m)}	0	8	24	1	20	83	4	17	0	0	0	0	- 98 ^{l)}
1	10	8	24	18	0	0	3	13	5	21	16	67	+ 142

a) Dosis/kg Körpergewicht.

b) Bei Therapiebeginn.

c) Während der Therapie neu auftretende Tumoren.

d) Complete remission (Tumoren bei Therapieende nicht mehr tastbar).

e) Anzahl der Tumoren.

f) Partial remission (Tumorfläche < 50 % der Ausgangsfläche).

g) No change (Tumorfläche 50–150 % der Ausgangsfläche).

h) Progression (Tumorfläche > 150 % der Ausgangsfläche).

i) Mittelwert nach 4 Wochen Therapie.

k) Der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney wurde benutzt.

l) Signifikant (p < 0.01).

m) Ovariectomierte Kontrollgruppe.

phagievorgangs erklärt werden. Dieser ist von einer Involution des Tumors begleitet, die durch phagozytierende Zellen verursacht wird.

Obwohl „echte“ Antiestrogene im Tierexperiment bei Nagern mit intakten Ovarien nur schwache MC-hemmende Effekte hervorrufen, könnten sie für die Brustkrebstherapie von Interesse sein. Ein therapeutischer Einsatz „echter“ Antiestrogene ist denkbar: 1. Aufgrund der niedrigen Estrogenspiegel bei Patientinnen in der Postmenopause. 2. Bei gleichzeitiger Gabe von GnRH-Analoga, z. B. Buserelin, bei Patientinnen in der Prämenopause. Durch Verwendung von GnRH-Analoga kann der hypothalamische-hypophysäre Feedback-Mechanismus und damit die Stimulation der Estrogenbiosynthese in den Ovarien unterbunden werden¹⁾. Das „echte“ Antiestrogen soll in diesem Fall den stimulierenden Effekt noch vorhandener endogener Estrogene auf das Wachstum des MC verhindern. Diese werden durch periphere Aromatisierung adrener Androgene gebildet. Dieser Weg der Estrogenbiosynthese wird durch keinen Regelmechanismus gesteuert; er ist also nicht durch GnRH-Analoga beeinflussbar, kann aber durch Aromataseinhibitoren gehemmt werden. Gleiche Überlegungen gelten für den Einsatz „echter“ Antiestrogene in der Therapie des MC von Postmenopause-Patientinnen.

Es sind weitere Untersuchungen zur Entwicklung klinisch brauchbarer „echter“ Antiestrogene ausgehend von **1** geplant.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Untersuchung (SFB 234). Für technische Unterstützung gilt unser Dank Frau K. Frank und Frau L. Gottswinter.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Büchi 510-Schmp.-apparat. – Elementaranalysen: Mikroanal. Lab. Universität Regensburg. – ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390 A (90 MHz), TMS inn. Standard.

Synthesevorschriften

Triphenylphosphin-4-methoxyphenylimin (**1d**)

1d wurde nach der Vorschrift von Horner und Oediger gewonnen²¹⁾.

N-(1,1,1-Trifluor-2-propyliden)-4-methoxyanilin (**1e**)

Zu einer Lösung von 0.1 mol **1d** in 250 ml absol. Benzol wird 0.1 mol 1,1,1-Trifluoraceton gegeben. Man erhitzt 2 h unter Rückfluß und zieht das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird in 200 ml absol. Ether aufgenommen. Das dabei ausfallende Triphenylphosphinoxid wird abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand i. Vak.; zitronengelbes Öl, Sdp._{0.1}: 54 °C, Ausb. 79 %. – C₁₀H₁₀F₃NO (217.2). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.75, 6.93 (AA'BB', J = 9 Hz, 4H, H arom.).

N-(1,1,1-Trifluor-2-propyl)-4-methoxyanilin (**1b**)

10 mmol **1e** werden in 30 ml absol. Ether gelöst und zu einer Suspension von 5 mmol LiAlH₄ in 50 ml Ether getropft. Nach 2 h Rückflußkochen wird vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert. Nach Zugabe von konz. KOH-Lösung wird die etherische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, farbloses Öl, Sdp._{0.1}:

83 °C, Ausb. 80 %. – C₁₀H₁₂F₃NO (219.2). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.35 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 3.28 (d, J = 7 Hz, 1H, NH), 3.58–4.11 (m, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 6.58, 6.78 (AA'BB', J = 9 Hz, 4H, H arom.).

N-(4-Methoxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-methoxybenzamid (**1a**)

0.01 mol **1b** wird mit 0.03 mol getrocknetem, pulverisiertem K₂CO₃ und 0.012 mol 4-Methoxybenzoylchlorid versetzt und 2 h unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen gibt man H₂O zu, extrahiert mit Ether und wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung und H₂O. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch SC (SiO₂, CHCl₃/Essigsäureethylester 25:1) gereinigt, farbloses Öl, Ausb. 89 %. – C₁₈H₁₈F₃NO₃ (353.3). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.29 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.56–6.01 (m, 1H, CH), 6.56–7.37 (m, 8H, H arom.).

N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamid (**1**)

Eine Lösung von 14.7 mmol **1a** in 220 ml absol. CH₂Cl₂ wird auf –60 °C gekühlt. Unter N₂ gibt man 88.4 mmol BBr₃ zu. Nach 30 min wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird die Lösung im N₂-Strom tropfenweise mit CH₃OH versetzt, bis keine Reaktion mehr eintritt. Nach Abziehen des Lösungsmittels bei Raumtemp. wird das Öl mit 2N NaOH versetzt und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden verworfen. Dann stellt man die alkalische Lösung mit 3N HCl auf pH 5–6 ein und extrahiert erneut mit Ether. Die Etherextrakte werden mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet, farblose Kristalle, Schmp. 207–207.5 °C (CHCl₃), Ausb. 89 %. – C₁₆H₁₄F₃NO₃ (325.5). Ber. C 59.1 H 4.34 N 4.3 Gef. C 59.2 H 4.39 N 4.4. – ¹H-NMR (d₆-Aceton): δ = 1.29 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 5.52–6.01 (m, 1H, CH), 6.51–7.30 (m, 8H, H arom.).

Testmethoden

Bestimmung der Affinität zum Estrogenrezeptor

Es wird die Fähigkeit der Testverbindung zur Hemmung der [³H]-Estradiol (E₂)-Rezeptor-Wechselbeziehung untersucht. Bestimmt wird die relative Bindungsaffinität (RBA) bezogen auf E₂ (= 100). Als Testverfahren dient die „Dextran Coated Charcoal“-Methode²²⁾, als Rezeptorquelle ein aus Kalbsuterus gewonnenes Cytosol.

Test auf uterotrophe und antiuterotrophe Wirkung

a) *uterotrophe Wirkung*: Verwendet wird der Dorfman Uterusgewichtstest¹⁵⁾. Bei den Tieren handelt es sich um juvenile, 20 Tage alte, weibliche NMRI-Mäuse. Die zu testenden Substanzen werden in Olivenöl gelöst und an drei aufeinanderfolgenden Tagen subcutan appliziert. Eine Gruppe von Kontrolltieren erhält nur Olivenöl, eine Standardgruppe täglich 0.4 µg Estron/Tier. 24 h nach der letzten Injektion werden die Tiere getötet und gewogen. Die Uteri werden herauspräpariert, mit Bouin'scher Lösung fixiert, gewaschen, getrocknet und gewogen.

b) *antiuterotrophe Wirkung*: Die Durchführung erfolgt analog a). Als Standard dient 0.1 µg Estron/Tier/Tag. Die Testverbindung wird zusammen mit 0.1 µg Estron verabreicht.

Versuche zur Ermittlung der mammatumorrhemmenden Wirkung

a) *MXT, ER⁺-Mammatum-Maus*: Bei der Testung am transplantablen, hormonabhängigen MXT-Mammatum der BD2F₁-Maus wird 8–10 Wochen alten, weiblichen BD2F₁-Mäusen (Gewicht 20–22 g) je ein 1–2 mm³ großes Tumorstück unter die Bauchdecke transplantiert²³⁾. Einen Tag nach der Transplantation werden die Testsubstanzen, in Olivenöl gelöst, dreimal wöchentlich (Mo., Mi., Fr.) subcutan appliziert. Nach einer Behandlungsdauer von sechs Wochen werden die Tiere getötet, gewogen und deren Tumoren und Uteri entnommen. Man bestimmt die Naßge-

wichte der Tumoren und die Trockengewichte der Uteri zur Ermittlung tumorwachstumshemmender bzw. estrogenen und antiestrogenen Effekte.

b) *DMBA, ER⁺-Mammatumor-SD-Ratte*: Die Experimente am DMBA-induzierten, hormonabhängigen Mammacarcinom der SD-Ratte wurden in der von uns beschriebenen Testanordnung⁷⁾ durchgeführt. Etwa vier Wochen nach peroraler Verabreichung von DMBA an 50 Tage alte SD-Ratten treten Tumoren auf, deren Wachstum durch wöchentliches Messen verfolgt wird. Mit der Behandlung wird begonnen, wenn mindestens ein Tumor eine Fläche von 140 mm² erreicht hat. Die Tumorphäche wird durch percutane Messung mit einer modifizierten Schublehre bestimmt und ist das Produkt aus dem größten und dem dazu senkrechten Durchmesser des Carcinoms. Die Testlösungen werden fünfmal wöchentlich als Olivenöllösungen subcutan appliziert; freitags wird die doppelte Dosis gegeben. Die Behandlungsdauer beträgt 28 Tage.

Literatur

- 1 R. W. Hartmann und H. Schönenberger, *Arzneimittel-Fortschritte* 1972 bis 1985, A. Kleemann, E. Lindner und J. Engel (Herausg.), S. 1308, Verlag Chemie, Weinheim 1987.
- 2 G. Kranzfelder, M. Schneider, E. von Angerer und H. Schönenberger, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **97**, 167 (1980).
- 3 G. Kranzfelder, R. W. Hartmann, E. von Angerer, H. Schönenberger und A. E. Bogden, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **103**, 165 (1982).
- 4 R. W. Hartmann, H. Buchborn, G. Kranzfelder, H. Schönenberger und A. Bogden, *J. Med. Chem.* **24**, 1192 (1981).
- 5 J. Engel, R. W. Hartmann und H. Schönenberger, *Drugs Future* **6**, 413 (1983).
- 6 R. W. Hartmann, A. Heindl und H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **27**, 577 (1984).
- 7 R. W. Hartmann, G. Kranzfelder, E. v. Angerer und H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **23**, 841 (1980).
- 8 R. W. Hartmann, *Drugs Future* **10**, 48 (1985).
- 9 R. W. Hartmann, W. Schwarz, A. Heindl und H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **28**, 1295 (1985).
- 10 R. W. Hartmann, W. Schwarz, M. A. Schneider, J. Engel und H. Schönenberger, *Drugs Future* **16**, im Druck.
- 11 R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **29**, 1668 (1986).
- 12 R. W. Hartmann, A. Heindl, M. R. Schneider und H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **29**, 322 (1986).
- 13 Y. V. Zeifman, N. P. Gambaryan und J. L. Knunyants, *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **153**, 1334 (1963) [Übersetzung: *Dokl. Chem.* **153**, 1032 (1963)].
- 14 R. W. Hartmann, *Cancer Treat. Rev. (Suppl. A)* **11**, 155 (1984).
- 15 B. L. Rubin, A. S. Dorfman, L. Black und R. J. Dorfman, *Endocrinology* **49**, 429 (1951).
- 16 A. U. Buzdar, K. C. Powell, S. S. Legha, G. N. Hortobagyi, H. Y. Yap und G. R. Blumenschein, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **22**, 448 (1981).
- 17 C. D. Jones, M. G. Jevnikar, A. J. Pike, M. K. Peters, L. J. Black, A. R. Thompson, J. F. Falcone und J. A. Clemens, *J. Med. Chem.* **27**, 1057 (1984).
- 18 R. W. Hartmann, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **19**, 959 (1983).
- 19 J. Karl, R. Gust, Th. Spruß, M. R. Schneider, H. Schönenberger, J. Engel, K.-H. Wrobel, F. Lux und S. Trebert-Haeblerlin, *J. Med. Chem.* **31**, 72 (1988).
- 20 P. S. Rennie, *Drugs and Hormone Resistance in Neoplasia*, Vol. I, Basic Concepts, W. Bruchofsky und J. H. Goldie (Herausg.), S. 95, CRC-Press, Boca Raton, Florida 1982.
- 21 L. Horner und H. Oediger, *Liebigs Ann. Chem.* **627**, 142 (1959).
- 22 S. G. Korenman, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **28**, 127 (1968).
- 23 C. Watson, D. Medina und J. H. Clark, *Cancer Res.* **37**, 3344 (1977).

[Ph 452]