



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2008 027 361 A1** 2009.12.10

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2008 027 361.9**

(22) Anmeldetag: **04.06.2008**

(43) Offenlegungstag: **10.12.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/695** (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(71) Anmelder:

Kiessig, Stephan, Dr., 69168 Wiesloch, DE;
Rockensuess, Klaus-Dieter, 30419 Hannover, DE

(74) Vertreter:

Wehlan & Wehlan, Patentanwälte, 10367 Berlin

(72) Erfinder:

Kiessig, Stephan, Dr., 69168 Wiesloch, DE;
Rockensuess, Klaus-Dieter, 30419 Hannover, DE;
Varga, Andras, Dr., 10437 Berlin, DE; Molnar,
Josef, Prof. Dr., Szeged, HU; Cherepnev, Georgy,
Dr., Kazan, RU; Aki, Esin, Prof. Dr., Ankara, TR;
Yalcin, Ismail, Prof. Dr., Ankara, TR; Lage,
Hermann, Prof. Dr., 13465 Berlin, DE; Amaral,
Leonard, Prof. Dr., Wingdale, N.Y., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zusammensetzungen zur gleichzeitigen Chemosensibilisierung und Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Chemosensibilisierung und zur gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien. Als Wirkstoffe enthalten sie substituierte Disiloxane und Benzoxazol-Derivate, in denen die biologische Wirksamkeit so kombiniert ist, dass sich eine Chemosensibilisierung und gleichzeitig eine Umkehrung der Multidrugresistenz (mdr1) und die Induktion von programmiertem Zelltod von Pgp+(P-Glycoprotein)-Tumorzellen erzielen lässt.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen die biologische Wirksamkeit von organischen Siliciumverbindungen – insbesondere von substituierten Disiloxanen – mit der von Benzoxazol-Verbindungen so kombiniert wird, dass sich gleichzeitig eine Chemosensibilisierung und eine Umkehrung der Multidrugresistenz (mdr1) und die Induktion von programmiertem Zelltod von Pgp+(P-Glycoprotein)-Tumorzellen erzielen lässt.

[0002] Maligne Tumorerkrankungen stehen an dritter Stelle der Todesursachen weltweit. Etwa 30–40% aller Krebspatienten lassen sich nach einer rechtzeitigen Diagnose chirurgisch erfolgreich behandeln, jedoch muss der überwiegende Teil dieser Patienten zusätzlich chemotherapeutisch nachbehandelt werden. Andere inoperabel erkrankte Patienten sind nur noch auf eine zytostatische oder radiologische Behandlung angewiesen.

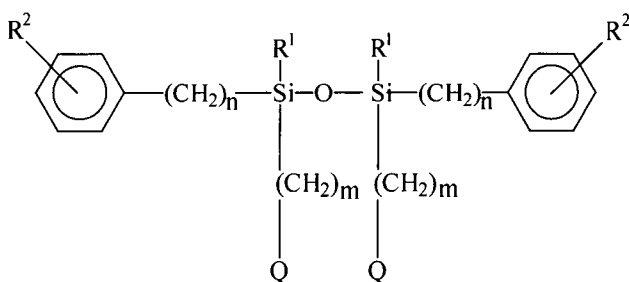
[0003] Die Wirkung der zytostatischen Therapie wird durch die Bildung von Multidrugresistenz (Mdr) aufgehoben. Der häufigste Typ der Multidrugresistenz ist die übermäßige Expression des Mdr-1-Gens, dessen Produkt das gp-170 Protein (Glykoprotein) ist (Abkürzungsverzeichnis hinter den Beispielen). gp-170 ist eine ATP-abhängige Effluxpumpe, die die zytostatischen Wirkstoffe rasch in den extrazellulären Raum transportiert. Maligne Tumorzellen sind – im Gegenteil zu anderen gesunden proliferationsfähigen Zellen – "unsterblich"; sie proliferieren unkontrolliert weiter, ohne zu sterben.

[0004] Mdr-1 wird durch die erhöhte Expression von 170 kD Mdr-1 P-Glykoprotein verursacht (Endicott et al. Ann. Rev. Bioch. 58; 137–171, 1989; Gottesman MM. Ann Rev. Med. 53; 615–627, 2002). Dieses Mdr-1 P-Glycoprotein (Pgp) als Schutzmechanismus ist bei resistenten Krebszellen, bei Bakterien wie z. B. auch bei Mycobacterium tuberculosis, bei Parasiten wie z. B. Toxoplasma gondii oder Plasmodium falciparum, aber auch bei zahlreichen Pilzen (Fungi) nachweisbar. Die (Wieder-)Aufhebung/Überbrückung der Mdr-1 Resistenz wurde bereits durch die Testung von organischen Silicium-Verbindungen beschrieben (Varga A. et al. DE 19923801 C1 Patent vom 19.05.1999).

[0005] Mit den Begriffen "Chemosensibilisierung" und "Umkehrung der Multidrugresistenz" wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Feststellung beschrieben, dass substituierte Disiloxane (gemäß DE 19923801 C1 und EP 1432717 B1) eine starke Chemosensation resistenter Mdr-Tumorzellen verursachen und ihre Effluxpumpenaktivität unterdrücken. Die Wirkung einer zytostatischen Therapie wird durch das Auftreten von Resistenzen gegenüber Zytostatika insbesondere wegen der Multidrugresistenz (Mdr) stark beeinträchtigt.

[0006] Die in der vorliegenden Erfindung als Wirkstoffe eingesetzten organischen Siliciumverbindungen – insbesondere die substituierten Disiloxane – bestehen aus den gemäß DE 19923801 C1 und EP 1432717 B1 beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel I

I:

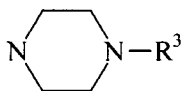


mit den Substituenten:

R¹ = Methyl, Ethyl, Phenyl oder tertiär Butyl

R² = H, X, Alkyl, oder CX₃ (ortho, meta, para; X = Cl, Br, F); n = 0–1, m = 1–3

Q = Alkyl, Cycloalkyl, sekundäres Amin, Morpholin, substituiertes Piperazin, worin

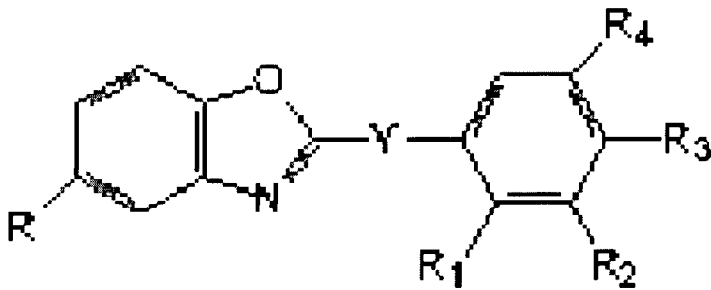


R³ = Methyl, Ethyl, Butyl, Phenyl, Benzyl, -(CH₂)_pSi(R⁴)₃ mit p = 1–3 und R⁴ = Methyl, Ethyl bedeuten.

[0007] Die in der vorliegenden Erfindung als Wirkstoffe eingesetzten Benzazole – insbesondere die Benzo-

zazole der allgemeinen Formel II – bestehen aus substituierten 2-Phenylbenzoxazolen oder 2-alkylierten Benzoxazolen.

II:



in denen Y für –, CH₂, CH₂-CH₂

R für H, NH₂, SO₂-C₂H₅

R₁ für H, F, Br, Cl, CH₃

R₂ für H, Cl, CH₃

R₃ für H, F, Br, Cl, NO₂, CH₃, C₂H₅, C(CH₃)₃,

R₄ für H, Br

stehen (Temiz-Arpaci et al. Science Direct Eur. Journ. Med. Chem 2007 1–9).

[0008] Sie sind als Verbindungen bekannt, die Apoptosisinduktor-Eigenschaften in relativ niedrigen Konzentrationen zeigen.

[0009] Substituierte Disiloxane (DE 19923801 C1; EP 1432717 B1) sind als biologisch wirksame Verbindungen bekannt, die die Effluxpumpenaktivität maligner Mdr-Tumorzellen, die Pgp-Resistenz von parasitären Zellen, Pilzen und Bakterien inhibieren und auch weitere biologische Effekte aufweisen. So besitzen sie auch eine Plasmid-elimierende Wirkung bei resistenten Bakterien (Schelz Z et al. In Vivo 21; 635–639 2007) sowie eine vaskuläre Aktivität bei Muskeln durch die Blockade der extrazellulären Calciumzufuhr (Fusi F et al. Cancer Chemother Pharmacol 61; 443–451 2008).

[0010] Zwar ist die Apoptoseinduktion oder die Umkehrung von Multidrug-Resistenz unterschiedlicher Substanzen bei malignen Tumorzellen beschrieben worden, doch konnte bislang das Erreichen beider Eigenschaften nicht gleichzeitig verwirklicht werden.

[0011] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, mit denen sich neben einer Chemosensibilisierung eine Umkehrung der Multidrugresistenz und die Induktion eines programmierten Zelltods von Tumorzellen erreichen lässt.

[0012] Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass als Wirkstoffe organische Siliciumverbindungen in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten eingesetzt werden.

[0013] Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass sich durch die Verwendung von substituierten Disiloxanen in Kombination untereinander und mit Benzoxazol-Verbindungen sowohl eine Umkehrung der Multidrugresistenz (mdr1) als auch eine Induktion von programmiertem Zelltod von Pgp+(P-Glycoprotein)-Tumorzellen erzielen lässt, weil der Resistenz-schwächende Effekt mit der Induktion der Apoptose gleichzeitig auftritt.

[0014] Ausgezeichnete Eigenschaften weisen unter den substituierten Disiloxanen insbesondere die als ALIS-409 und ALIS-421 –

ALIS-409: 1,3-Dimethyl-1,3-bis(4-fluorophenyl)-1,3-bis(3-morpholino-propyl)-disiloxan-dihydrochlorid –

ALIS-421: 1,3-Dimethyl-1,3-bis(4-fluorophenyl)-1,3-bis{3-[1(4-butyl-piperazinyl)]-propyl}-disiloxan-tetrahydrochlorid –

bezeichneten Verbindungen auf.

Einzelfällen haben die zwei ALIS-Verbindungen zusammen auch eine Apoptoseinduktion verursacht; in der Regel braucht man die gleichzeitige Wirkung von DS9 und mindestens einer ALIS-Verbindung, um diesen doppelten Effekt zu erzielen.

[0022] Die Aufgabe der Erfindung wurde also dadurch gelöst, dass pharmazeutische Zusammensetzungen entwickelt wurden, die zur Chemosensibilisierung und zur gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien geeignet sind. Mit diesen Zusammensetzungen lässt sich neben der Chemosensibilisierung die Umkehrung der Multidrugresistenz und die Induktion des programmierten Zelltods von Tumorzellen erreichen. Als Wirkstoffe werden dabei substituierte Disiloxane in Kombination untereinander und mit Benzoxazol-Derivaten eingesetzt.

[0023] Die substituierten Disiloxane bestehen aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, die Benzoxazol-Derivate aus Verbindungen der allgemeinen Formel II.

[0024] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen eignen sich nicht nur zur Chemosensibilisierung, sondern auch (und/oder) zur Umkehrung der Multidrugresistenz (mdr1) und/oder zur Induktion von programmiertem Zelltod von Tumorzellen und Bakterien.

[0025] Darüber hinaus enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe.

[0026] Die substituierten Disiloxane bestehen insbesondere aus den Verbindungen ALIS-409 und/oder ALIS-421 (im Falle "und" stellen sie "die kombinierten ALIS-Verbindungen" dar). Sie sind in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen überwiegend im Verhältnis 2 bis 40%, insbesondere von 5 bis 20%, gegenüber den Benzoxazol-Derivaten enthalten.

[0027] Die Benzoxazol-Derivate bestehen hauptsächlich aus Verbindungen der Reihe 5-Ethylsulphonyl-2-phenylbenzoxazole, insbesondere aus der Verbindung DS9: 5-Ethylsulphonyl-2-(4-nitrophenyl)benzoxazol.

[0028] Die erfindungsgemäßen Mittel zur Chemosensibilisierung und zur gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien enthalten als Wirkstoffe substituierte Disiloxane in Kombination untereinander und mit Benzoxazol-Derivaten.

[0029] Die erfindungsgemäße Methode zur Chemosensibilisierung und gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien besteht darin, dass als Wirkstoffe substituierte Disiloxane der allgemeinen Formel I untereinander sowie in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten der allgemeinen Formel II eingesetzt werden.

[0030] Die erfindungsgemäße Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzungen besteht in der Herstellung von Arzneimitteln zur Chemosensibilisierung und gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien. Die Verwendung von substituierten Disiloxanen der allgemeinen Formel I untereinander sowie in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten der allgemeinen Formel II liegt in der Herstellung von Arzneimitteln zur gleichzeitigen Chemosensibilisierung und Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien.

[0031] Die ALIS-Verbindungen weisen folgende vorteilhafte Eigenschaften auf:
Die als kombinierte ALIS-Verbindungen bezeichneten erfindungsgemäß eingesetzten Substanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie als biologisch wirksame Verbindungen die Effluxpumpenaktivität der Pgp+ malignen Tumorzellen und die Pgp+ Resistenz von parasitären Zellen, von Bakterien sowie von Pilzen beeinträchtigen und in Kombination mit DS9 den programmierten Zelltod stark induzieren.

[0032] Die kombinierten ALIS-Verbindungen weisen zudem die vorteilhafte Eigenschaften auf, dass sie im Niedrigkonzentrations-Bereich wirken. In Kombination mit DS9 sind sie dadurch gekennzeichnet, dass sie

- in human chronischen myeloid Leukemiazellen spezifisch den programmierten Zelltod induzieren können,
- bei akuten myeloid Leukemien wirksam sind,
- in soliden human Pgp+ Karzinomazellen den programmierten Zelltod und die Chemosensation gleichzeitig induzieren können,
- biologisch bei malignen Tumoren wirken,
- biologisch bei Bakterien wirken,

- biologisch bei Parasiten wirken,
- biologisch bei malignen Tumoren epithelialen Ursprungs wirken und/oder
- biologisch bei malignen Tumoren mesenchymalen Ursprungs wirken.

[0033] Dabei kann der Tumor

- ein solider oder ein nicht-solider Tumor sein, oder
- der Tumor ist entweder primär Tumor der Niere, Leber, Lunge, Prostata, Gehirn, gastrointestinaler Organe, respiratorischer Organe, Haut, Kopf oder Hals, Knochen, Knochenmark, Pleura, Peritoneum, sekretorischer Drüsen, Mund oder anderer Organe, oder
- der Tumor wurde durch ein Virus induziert.

[0034] Die kombinierte Anwendung der ALIS-Verbindungen in der Tumortherapie lässt sich für die Überbrückung der Multidrugresistenz bzw. Induktion des programmierten Zelltods nachweisen, ebenso in Kombination mit DS9 und ebenso auch die alleinige Anwendung der Verbindung DS9 für die Induktion von programmiertem Zelltod in der Tumortherapie.

[0035] Die kombinierten ALIS-Verbindungen weisen des weiteren die vorteilhafte Eigenschaft auf, dass sie zur Anwendung bei bakteriellen, parasitären und pilzartigen Infektionen und zur Überbrückung der Multidrugresistenz bzw. Plasmidelimitation geeignet sind.

[0036] Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden, ohne auf diese Beispiele beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiele

Allgemeines Beispiel 0

[0037] 500.000 Zellen/ml L5718 mdr-1+ Mauslymphomazellen werden mit 2,0 µg eines substituierten Disiloxans aus der allgemeinen Formel I und 10,0 µg einer substituierten Benzoxazol-Verbindung aus der allgemeinen Formel II über Nacht bei physiologischen Temperaturen im Brutschrank in 5%iger CO₂-Atmosphäre inkubiert. Am nächsten Tag werden die Zellen mit PBS (Phosphatpuffer, phosphate buffered saline) gewaschen und in einer Hälfte der Zellen die Akkumulationsfähigkeit von Rhodamin-123 zum Vergleich von L5718 parental-Zellen im Flow Cytometer bestimmt. Die andere Hälfte der Zellen wird mittels Annexin-V inkubiert und die Apoptose der Zellen im Flow Cytometer bestimmt.

[0038] Die Zellen zeigen eine 100%-ige Akkumulation des Rhodamin-123 im Vergleich zu der parental-Linie als Beweis des Verlustes der Multidrugresistenz. Überprüft man die Annexinfärbung der Tumorzellen durch erneute Flow Cytometrie, wird deutlich, dass in einem hohen Anteil der Tumorzellen der programmierte Zelltod induziert wurde.

Beispiel 1

[0039] 500.000 Zellen/ml L5718 mdr-1+ Mauslymphomazellen werden mit 1,0 µg ALIS-409 und 1,0 µg ALIS-421 und 10,0 µg DS9 über Nacht bei physiologischen Temperaturen im Brutschrank in 5%iger CO₂-Atmosphäre inkubiert. Am nächsten Tag werden die Zellen mit PBS gewaschen und in einer Hälfte der Zellen die Akkumulationsfähigkeit von Rhodamin-123 zum Vergleich von L5718 parental Zellen im Flow Cytometer bestimmt.

[0040] Die andere Hälfte der Zellen werden mittels Annexin-V inkubiert und die Apoptose der Zellen im Flow Cytometer bestimmt.

[0041] Überraschend zeigen die Zellen eine 100%-ige Akkumulation des Rhodamin-123 im Vergleich zu der parental-Linie als Beweis des Verlustes der Multidrugresistenz. Überprüft man die Annexinfärbung der Tumorzellen durch erneute Flow Cytometrie, wird deutlich, dass in einem hohen Prozentsatz der Tumorzellen der programmierte Zelltod induziert wurde.

[0042] Dies gilt auch für die Kombination von ALIS-409 mit ALIS-421 ohne DS9-Zugabe.

[0043] Damit kann gezeigt werden, dass die genannten Substanzen zusammen die "Unsterblichkeit" der erwähnten Tumorzelllinie beenden können und in Kombination synergistisch wirken.

Beispiel 2

[0044] A549 Human Lungenkarzinomzellen werden trypsinisiert, und 500.000 Zellen/ml Zellsuspension wird mit 0,50 µg ALIS-421 und 10,0 µg DS9 wie in Beispiel 1 behandelt. Parallel wird ein zweiter Ansatz mit 0,50 µg ALIS-409 und 10,0 µg DS9, ein dritter Ansatz mit 0,50 µg ALIS-409 und 0,50 µg ALIS-421 und 10,0 µg DS9 und ein vierter Ansatz nur mit 10,0 µg DS9 inkubiert.

[0045] Überraschenderweise wird in allen Ansätzen der programmierter Zelltod induziert, der teilweise durch Aponekrose (Kombination aus Nekrose und Apoptose) begleitet wird. Die Chemosensibilisierung erfolgt unterschiedlich stark durch die Kombination der drei Substanzen.

[0046] Damit kann gezeigt werden, dass die genannten Substanzen zusammen die "Unsterblichkeit" der erwähnten Tumorzelllinie aufheben können und damit den Aufbau einer hoffnungsvollen Therapiestrategie ermöglichen.

Beispiel 3

[0047] NCI-H226 Human Lungenkarzinomzellen werden trypsinisiert und wie in Beispiel 1 behandelt. Überraschenderweise wird in allen Ansätzen der programmierter Zelltod induziert, der teilweise durch Aponekrose begleitet wird. Die Chemosensibilisierung erfolgt unterschiedlich stark durch die Kombination der drei Substanzen.

[0048] Damit kann gezeigt werden, dass die genannten Substanzen zusammen die "Unsterblichkeit" der erwähnten Tumorzelllinie aufheben können und damit den Aufbau einer hoffnungsvollen Therapiestrategie ermöglichen.

Beispiel 4

[0049] Human Gastric-Cancer 257RDB Zelllinie wird trypsinisiert, und 500.000 Zellen/ml Zellsuspension werden wie in Beispiel 3 behandelt.

[0050] Eine Apoptose wird in den folgenden Ansätzen induziert:

1. Inkubation mit 10 µg DS9
2. Inkubation mit 0,5 µg ALIS-409 + 0,5 µg ALIS-421 + 10 µg DS9
3. Inkubation mit 0,5 µg ALIS-409 + 0,5 µg ALIS-421
4. Inkubation mit 0,5 µg ALIS-409
5. Inkubation mit 0,5 µg ALIS-421.

[0051] Überraschenderweise entstand im Ansatz 1 starke Apoptose; im Ansatz 2 konnte eine starke Synergie beobachtet werden, im Ansatz 3 eine schwache Apoptose, und in Ansätzen 4 und 5 konnte keine Apoptose beobachtet werden.

[0052] Damit kann gezeigt werden, dass die Apoptoseinduktion und die Chemosensibilisierung auf die Kombination beider Wirkstoffe durch Synergie zurückzuführen ist.

Beispiel 5

[0053] 500.000 Zellen/ml mdr+ K562 Human Leukemiezellen werden mit 1,0 µg ALIS-409 + 1,0 µg ALIS-421 + 10,0 µg DS9 über die Nacht bei physiologischen Temperaturen im Brutschrank in 5%iger CO₂-Atmosphäre inkubiert. Weitere Behandlung: wie Beispiel 1.

Vergleich-Zelllinie: mdr-K562 Human Leukemia.

[0054] Überraschenderweise ist die Rhodamin-123-Akkumulation so stark wie in der mdr-Zelllinien. Der programmierte Zelltod und/oder Zellnekrose kann in mindestens 40% der behandelten Zellen nachgewiesen werden.

[0055] Damit kann gezeigt werden, dass die Substanzen zusammen bei der Human chronischen myeloid Leukemia – auch in der Pgp+ resistenten Form – sehr wirksam sind, und diese Tatsache ermöglicht den Aufbau einer Therapiestrategie.

Beispiel 6

[0056] Human chronisch Myeloid Zelllinie LAMA87 wurde behandelt wie im Beispiel 1.

[0057] Überraschendweise konnte der programmierte Zelltod mit den kombinierten Substanzen erfolgreich induziert werden.

[0058] Damit kann gezeigt werden, dass die Substanzen zusammen bei der Human chronischen myeloid Leukemia – auch in der Pgp+ resistenten Form – sehr wirksam sind, und diese Tatsache ermöglicht den Aufbau einer Therapiestrategie.

Beispiel 7

[0059] 500.000 Zellen/ml U937 bzw. HL60 akut Myeloid Human-Leukemia Zelllinie wird wie im Beispiel 1 und 5 behandelt. Unerklärlicherweise konnte im Gegensatz zu der chronischen Myeloid Leukemia keine Apoptose induziert werden.

[0060] Damit kann gezeigt werden, dass die Substanzen – insbesondere bei der Induktion von Apoptose – eine Tumorselektivität aufweisen, und deshalb sind die Substanzen nur bei der chronischen, nicht aber bei der akuten Myeloid Leukemia einsetzbar (die Experimente wurden mehrfach wiederholt, es sind keine Zufallsbefunde).

Abkürzungsverzeichnis

ALIS-409:	1,3-Dimethyl-1,3-bis(4-fluorophenyl)-1,3-bis(3-morpholino-propyl)-disiloxandihydrochlorid
ALIS-421:	1,3-Dimethyl-1,3-bis(4-fluorophenyl)-1,3-bis{3-[1(4-butyl-piperaziny)]-propyl}-disiloxan-tetrahydrochlorid
ATP –	Adenosin-5'-triphosphat
DS9 –	5-Ethylsulphonyl-2-(4-nitrophenyl)benzoxazol
gp –	Glycoprotein
kD –	kDa Kilodalton (Maß für Molekulargewicht)
Mdr –	Multidrugresistenz
PBS	Phosphatpuffer, phosphate buffered saline
Pgp –	P-Glykoprotein

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 19923801 C1 [0004, 0005, 0006, 0009]
- EP 1432717 B1 [0005, 0006, 0009]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Endicott et al. Ann. Rev. Bioch. 58; 137–171, 1989 [0004]
- Gottesman MM. Ann Rev. Med. 53; 615–627, 2002 [0004]
- Temiz-Arpaci et al. Science Direct Eur. Journ. Med. Chem 2007 1–9 [0007]
- Schelz Z et al. In Vivo 21; 635–639 2007 [0009]
- Fusi F et al. Cancer Chemother Pharmacol 61; 443–451 2008 [0009]
- Temiz-Arpaci et al. Science Direct Eur. Journ. Med. Chem 2007 1–9 [0019]

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur Chemosensibilisierung und zur gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Wirkstoffe substituierte Disiloxane in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten enthalten.
2. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 zur Chemosensibilisierung und/oder zur Umkehrung der Multidrugresistenz (mdr1) und/oder zur Induktion von programmiertem Zelltod von Tumorzellen und Bakterien, dadurch gekennzeichnet, dass die substituierten Disiloxane aus Verbindungen der allgemeinen Formel I bestehen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die substituierten Benzoxazol-Derivate aus Verbindungen der allgemeinen Formel II bestehen.
4. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie darüber hinaus übliche Trägerstoffe, Hilfsmittel und/oder Zusatzstoffe enthalten.
5. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die substituierten Disiloxane aus den Verbindungen ALIS-409 und/oder ALIS-421 bestehen.
6. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, 2 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ALIS-Verbindungen im Verhältnis von 2 bis 40% gegenüber den Benzoxazol-Derivaten enthalten.
7. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Benzoxazol-Derivate aus Verbindungen der Reihe 5-Ethylsulphonyl-2-phenylbenzoxazole bestehen.
8. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, 3 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Verbindung DS9 enthalten.
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Anwendungsgebiete des weiteren in der Beeinträchtigung der Effluxpumpenaktivität der Pgp+ malignen Tumorzellen, der Pgp+ Resistenz von parasitären Zellen, von Bakterien sowie von Pilzen liegen.
10. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, 5 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Anwendungsgebiete des weiteren in der Bekämpfung von bakteriellen, parasitären und pilzartigen Infektionen sowie in der Überbrückung der Multidrugresistenz und in der Plasmidelimitation liegen.
11. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Anwendungsgebiete des weiteren in der Induktion von programmiertem Zelltod in der Tumorthherapie liegen.
12. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1, 7, 8 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Wirksamkeit insbesondere in der alleinigen Anwendung der Verbindung DS9 für die Induktion von programmiertem Zelltod in der Tumorthherapie liegt.
13. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 bis 3 und der Kombination von substituierten Disiloxanen mit Benzoxazol-Derivaten, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Anwendungsgebiete des weiteren in der
 - spezifischen Induktion des programmierten Zelltods in human chronischen myeloid Leukemiazellen,
 - gleichzeitigen Induktion des programmierten Zelltods und der Chemosensitation in soliden human Pgp+ Karzinomazellen,
 - der Bekämpfung akuter myeloid Leukemien,
 - der Bekämpfung maligner Tumore, von Bakterien und von Parasiten liegen.
14. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 1 bis 3 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Anwendungsgebiete des weiteren in der Bekämpfung maligner Tumore epithelialen und/oder mesenchymalen Ursprungs liegen und der Tumor ein solider oder ein nicht-solider Tumor ist oder der Tumor entweder primär Tumor der Niere, Leber, Lunge, Prostata, Gehirn, gastrointestinaler Organe, respiratorischer Organe, Haut, Kopf oder Hals, Knochen, Knochenmark, Pleura, Peritoneum, sekretorischer Drüsen, Mund oder anderer Organe ist und/oder der Tumor durch ein Virus induziert worden ist.

15. Mittel zur Chemosensibilisierung und/oder zur gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffe substituierte Disiloxane in Kombination untereinander und mit Benzoxazol-Derivaten enthalten.

16. Methode zur Chemosensibilisierung und/oder gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoffe substituierte Disiloxane der allgemeinen Formel I untereinander sowie in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten der allgemeinen Formel II eingesetzt werden.

17. Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzungen nach den Ansprüchen 1 bis 14 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Chemosensibilisierung und/oder gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien.

18. Verwendung nach Anspruch 17 und von substituierten Disiloxanen der allgemeinen Formel I untereinander sowie in Kombination mit Benzoxazol-Derivaten der allgemeinen Formel II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Chemosensibilisierung und gleichzeitigen Apoptose-Induktion von multidrugresistenten Tumorzellen und Bakterien.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen