
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8901435**

Nederland

⑲ **NL**

- ⑤④ **Behandeling van arthritis.**
⑤① Int.Cl⁵: A61K37/43.
⑦① Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
⑦④ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②① Aanvraag Nr. 8901435.
②② Ingediend 6 juni 1989.
③② Voorrang vanaf 6 juni 1988.
③③ Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 8813339 .
⑥② --

-
- ④③ Ter inzage gelegd 2 januari 1990.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Behandeling van arthritis.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe toepassing, in het bijzonder een nieuw gebruik voor de groep verbindingen omvattende somatostatine-analoga en derivaten, in vrije vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout- of complexvorm, welke groep verbindingen hierna collectief zal worden aangeduid als verbindingen volgens de uitvinding.

Somatostatine is een tetradecapeptide bevattende een cyclisch dodecapeptide met formule A weergegeven op het formuleblad en heeft de eigenschappen van het remmen van de vrijmaking van het groeihormoon, insuline en glucagon en het verminderen van maagzuurafscheiding.

Met de uitdrukkingen "somatostatine analogon of derivaat" zoals hierin toegepast, wordt elk polypeptide met rechte keten of cyclisch polypeptide afgeleid van die van het in de natuur voorkomende tetradecapeptidesomatostatine, waarin één of een aantal aminozuureenheden zijn weggelaten en/of zijn vervangen door één of een aantal andere aminogroep(en) en/of waarin één of een aantal functionele groepen zijn vervangen door één of meer andere functionele groepen en/of waarin één of een aantal groepen zijn vervangen door één of een aantal andere isosterische groepen, bedoeld. De aanduidingen "analogon of derivaat" omvatten eveneens de overeenkomstige peptiden met een suikerrest. In het algemeen vallen onder deze aanduiding alle gemodificeerde derivaten van een biologisch actief peptide die een kwalitatief overeenkomstig effect met die van het niet-gemodificeerde somatostatine peptide vertonen, ze binden bijvoorbeeld aan somatostatine receptoren en remmen de afscheiding van GH.

Cyclische of gebrugde cyclische somatostatine-analoga of derivaten of somatostatine-analoga en derivaten met een rechte keten zijn bekend en zijn tezamen met werkwijzen voor hun bereiding bijvoorbeeld beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 4.310.518 en 4.235.886, in de Europese octrooischriften EP-A-1295; 29.310; 29.579; 63.308; 70.021; 215.171; 203.031; 214.872; 143.307; 298.732; 277.419 en in het Belgische octrooi-

8901435.

schrift BE-A-900.089.

Indien de verbindingen volgens de uitvinding een suikerrest bevatten, is deze bij voorkeur gekoppeld aan een aminogroep daarvan via een andere koppeling dan een directe N-glycosidische binding, bij voorkeur aan een N-eindstandige aminogroep en/of aan ten minste één aminogroep die in een peptidezijketen aanwezig is, meer in het bijzonder aan een N-eindstandige aminogroep. Dergelijke verbindingen en hun bereiding zijn bijvoorbeeld beschreven in WO 88/02756.

10 Aanbevolen verbindingen volgens de uitvinding zijn

A. Verbindingen met de formules I - III, waarin

W is S of $(\text{CH}_2)_s$, waarin $s = 0, 1$ of 2 ,

één van de substituenten X en Z is S en de andere is S of CH_2 ,

15 Y is S of $(\text{CH}_2)_t$, waarin $t = 0, 1$ of 2 ,

elke substituent R_1 en R_2 , onafhankelijk van elkaar, een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, benzylgroep, benzylgroep met één of twee alkylgroepen met 1-5 koolstofatomen, halogeenatomen, hydroxylgroepen, aminogroepen, nitrogroepen en/of alkoxygroepen met 1-5 koolstofatomen als substituenten, of een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen gesubstitueerd door een heterocyclische 5- of 6-ring voorstelt,

20 R_3 een 3-indolylmethylgroep, ongesubstitueerd of met een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, alkoxygroep met 1-5 koolstofatomen of halogeen als substituent, weergeeft,

25 R_4 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een hydroxy-alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, een benzylgroep, een carboxy- $(\text{C}_{1-5}$ alkyl)groep, een amino- $(\text{C}_{1-5}$ alkyl)groep of een benzylgroep met een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, halogeen, hydroxyl, amino, nitro en/of alkoxy met 1-5 koolstofatomen als substituent, weergeeft en

30 R_5 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, benzylgroep of benzylgroep met een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, halogeen, hydroxyl, amino, nitro en/of alkoxy met 1-5 koolstofatomen als substituent, voorstelt.

35 Voorbeelden van alkylgroepen met 1-5 koolstofatomen zijn de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, sec.-butyl- en pentylgroep; voorbeelden van alkoxygroepen met 1-5 koolstofatomen zijn de methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, tert.-butoxy- en pentoxygroep; halogeenatomen zijn fluor,

40 **8901435.**

chloor, broom en jodium en de aanduiding heterocyclische 5- of 6-ring geeft die ringen met één of twee zuurstof-, stikstof- en/of zwavelheteroatomen aan, zoals bijvoorbeeld imidazool, furan, thiazool, pyrazool en pyridine.

5 In de verbindingen met formules I, II en III zijn er een aantal asymmetriecentra, die leiden tot het voorkomen van optische isomeren voor dergelijke verbindingen. Voor elk van de symmetriecentra van de verschillende aminozuren die deze cyclische hexapeptiden vormen, vallen zowel de D en L-configuraties.

10 De hexapeptiden met formule Ia, IIa en IIIa zijn representatieve cyclische hexapeptiden analoog aan somatostatine met de formules I, II en III.

Aanbevolen verbindingen met formule I zijn:

15

- 1) Cyclo-(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 2) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 3) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 4) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe)
- 5) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-S-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 6) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-L-S-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 7) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe)
- 8) Cyclo-(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe)
- 9) Cyclo-(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Trp)
- 10) Cyclo-(N-Me-Ala-Tyr-L-Trp-Lys-Val-Phe)
- 11) Cyclo-(Ser-Ala-N-Me-Phe-His-D-Trp-Lys)

Aanbevolen verbindingen met formule II zijn:

- 12) Cyclo-(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 13) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 14) Cyclo-(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 15) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe)
- 16) Cyclo-(Pro-Phe-D-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 17) Cyclo-(Pro-Phe-L-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 18) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe)

Aanbevolen verbindingen met formule III zijn:

- 19) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-D-Trp-Lys-Thr)
- 20) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-D-Trp-Lys-Val)
- 21) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-L-Trp-Lys-Val)
- 22) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Phe-D-Trp-Lys-Thr)
- 23) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Phe-L-Trp-Lys-Thr)
- 24) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -His-D-Trp-Lys-Thr)
- 25) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -His-D-Trp-Lys-Val)
- 26) Cyclo-($\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Aha-Phe-D-Trp-Lys-Thr).

B. Verbindingen met formule IV, waarin

A een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen of een groep met formule RCO- is, waarbij

- 5 i) R een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-11 koolstofatomen, een fenylgroep of een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen is, of
- ii) RCO- is,
- a) een L- of D-fenylalaninerest waarvan de ring
10 desgewenst gesubstitueerd is door halogeen, NO₂, NH₂, OH, alkyl met 1-3 koolstofatomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen,
- b) de rest van een natuurlijk of een synthetisch
15 α -aminozuur, anders dan gedefinieerd onder a) hiervoor, of van een overeenkomstig D-aminozuur, of
- c) een dipeptiderest waarin de afzonderlijke amino-
20 zuurresten gelijk zijn of verschillen en worden gekozen uit die gedefinieerd onder a) en/of b) hiervoor,

de α -aminogroep van de aminozuurresten a) en b) en de N-eindstandige aminogroep van dipeptideresten c) desgewenst mono- of di-C₁₋₁₂ gealkyleerd zijn,

25 A' een waterstofatoom of, indien A een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen is, eveneens een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen voorstelt,

30 Y₁ en Y₂ tezamen een directe binding vormen, of elk van de substituenten Y₁ en Y₂, onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een groep met formule 1 - 5 zijn, waarin

R_a de methyl- of ethylgroep voorstelt,
R_b een waterstofatoom of de methyl- of ethylgroep weergeeft,

35 m een geheel getal van 1-4 is,
n een geheel getal van 1-5 is,

R_c een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen voorstelt,
R_d de substituent gehecht aan het α -koolstofatoom van een natuurlijk of synthetisch α -aminozuur (waaronder water-
40 stof) is,

8901435.

R_e een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen voorstelt,
 R_a' en R_b' , onafhankelijk van elkaar, een waterstof-
aatom of de methyl- of ethylgroep weergeven,

5 R_8 en R_9 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof-
of halogeenatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen of
alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen voorstellen,

$p = 0$ of 1 ,

$q = 0$ of 1 en

$r = 0, 1$ of 2 ,

10 $B = -Phe-$, waarvan de ring desgewenst gesubstitueerd is
door halogeen, NO_2 , NH_2 , OH , alkyl met 1-3 koolstof-
atomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen of
3-(2-naftyl)-alanine,

15 $C = (L)-Trp-$ of $(D)-Trp-$, desgewenst ge- α -N-methyleerd en
waarvan de benzeenring desgewenst gesubstitueerd is
door halogeen, NO_2 , NH_2 , OH , alkyl met 1-3 koolstof-
atomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen,

20 $D = Lys$, Lys waarin de zijketen O of S op de β -plaats be-
vat, $\gamma F-Lys$, $\delta F-Lys$ of Orn , desgewenst ge- α -N-methyleerd,
of een 4-aminocyclohexylAla of 4-aminocyclo-
hexylGly residu,

$E = Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile$ of een aminoisoboterzuur-
of aminoboterzurrest,

25 $F = -COOR_7, -CH_2OR_{10}, -CON \begin{matrix} / R_{11} \\ \backslash R_{12} \end{matrix}$ of een rest met

formule 6, waarin

R_7 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3
koolstofatomen voorstelt,

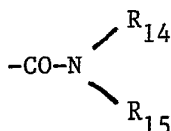
30 R_{10} een waterstofatoom of de rest van een fysiologisch
aanvaardbare, fysiologisch hydrolyseerbare ester weergeeft,

R_{11} een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3
koolstofatomen, een fenylgroep of een C_{7-10} fenylalkylgroep is,

35 R_{12} een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 kool-
stofatomen of een groep met formule $-CH(R_{13})-X_1$ voorstelt,

R_{13} een $CH_2OH, -(CH_2)_2-OH, -(CH_2)_3-OH$ of $-CH(CH_3)OH$ groep
weergeeft of de substituent gehecht aan het α -koolstofatoom van een
natuurlijk of synthetische α -aminozuur (waaronder waterstof) is en

X_1 een groep met formule $-COOR_7, -CH_2OR_{10}$ of



voorstelt, waarin

5 R_7 en R_{10} de hiervoor gegeven betekenissen hebben,
 R_{14} een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3
koolstofatomen voorstelt en

R_{15} een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 kool-
stofatomen, een fenylgroep of een C_{7-10} fenylalkylgroep weer-
10 geeft en

R_{16} een waterstofatoom of een hydroxylgroep is,
onder de voorwaarde dat

indien R_{12} een $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ groep voorstelt,
 R_{11} een waterstofatoom of de methylgroep is, waar-
15 bij de resten B, D en E de L-configuratie hebben en de resten op
de 2- en 7-plaats en eventuele resten Y_1 4) en Y_2 4) elk, onafhan-
kelijk van elkaar, de (L)- of (D)-configuratie hebben, in vrije
vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout- of complexvorm.

In de verbindingen met formule IV verdienen de vol-
20 gende betekenissen aanbeveling, hetzij individueel, hetzij in
combinatie of ondercombinatie daarvan:

1. A is een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen,
in het bijzonder de fenethylgroep, of een groep met formule
RCO. Bij voorkeur is A een groep met formule RCO.

25 1.1. Bij voorkeur stelt R een alkylgroep met 1-11
koolstofatomen of een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen,
in het bijzonder een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen,
vooral de fenethylgroep voor, of

RCO heeft de betekenissen a), b) of c).

30 1.2. Indien RCO de betekenissen a), b) of c) heeft,
is de α -aminogroep van aminozuurresten a) en b) en de N-eind-
standige aminogroep van dipeptideresten c) bij voorkeur niet-
gealkyleerd of mono- C_{1-12} gealkyleerd, in het bijzonder ge- C_{1-8} -
alkyleerd, vooral gemethyleerd. Het verdient het meeste aanbe-
35 veling dat de N-eindstandige groep niet gealkyleerd is.

1.3. Indien RCO de betekenis a) heeft, is dit bij
voorkeur a') een L- of D-fenylalanine- of -tyrosinerest die desge-
wenst gemono- $N-C_{1-12}$ alkyleerd is. Het verdient meer aanbeveling
dat a') is een L- of D-fenylalaninerest of een L- of D-N-(C_{1-8} -
40 alkyl)-fenylalaninerest. Meest aanbevelenswaardig is a') een

D-fenylalanine- of D-N-(C₁₋₈-alkyl)-fenylalaninerest, in het bijzonder een D-fenylalanine- of D-(N-methyl)-fenylalaninerest.

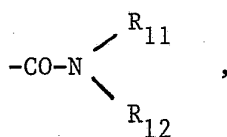
5 1.4. Heeft RCO de betekenis b) of c), dan is de gedefinieerde rest bij voorkeur lipofiel. Aanbevolen resten b) zijn dus b') α -aminozurresten met een koolwaterstofzijketen, bijvoorbeeld een alkylgroep met 3, bij voorkeur 4, of meer koolstofatomen, bijvoorbeeld maximaal 7 koolstofatomen, naftyl-methyl of heteroaryl, bij voorkeur 3-(2- of 1-naftyl)-alaninerest of tryptofaanrest, welke resten de L- of D-configuratie hebben en aanbevolen resten c) zijn dipeptideresten waarin de individuele amino-
10 zurresten gelijk zijn of verschillend en worden gekozen uit die gedefinieerd onder a') en b') hiervoor.

Een voorbeeld van een rest c) is bijvoorbeeld de 3-(2-naftyl)-alaninerest.

15 1.5. Het is het meest aanbevelenswaardig indien RCO betekenis a) heeft, in het bijzonder betekenis a').

2. B = B', waarin B' is Phe of Tyr.
3. C = C', waarin C' is (D)Trp.
- 20 4. D = D', waarin D' is Lys, MeLys of Lys(ϵ -Me), in het bijzonder Lys.
5. E = E', waarin E' de rest van een natuurlijk α -aminozuur, bijvoorbeeld Val of Thr, in het bijzonder Thr is.

25 6. F = F', waarin F' een groep met formule



in het bijzonder een groep met formule

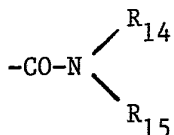


35 voorstelt (in welk geval R₁₁ = waterstof of de methylgroep). In het laatste geval heeft het -CH(R₁₃)-X₁ deel bij voorkeur de L-configuratie.

- 6.1. R₁₁ is bij voorkeur een waterstofatoom.
- 6.2. Als substituent gehecht aan het α -koolstofatoom van een natuurlijk aminozuur (dat wil zeggen met formule H₂N-CH(R₁₃)-COOH), is R₁₃

bij voorkeur $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OH}$, isobutyl of butyl, of stelt R_{13} $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ of $-(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ voor. R_{13} is in het bijzonder $-\text{CH}_2\text{OH}$ of $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$.

5 6.3. X_1 is bij voorkeur een groep met formule



10 of $-\text{CH}_2\text{-OR}_{10}$, in het bijzonder met formule $-\text{CH}_2\text{-OR}_{10}$ en R_{10} is bij voorkeur een waterstofatoom of heeft de betekenis vermeld onder 7 hierna. Het verdient het meeste aanbeveling dat deze substituent een waterstofatoom is.

15 7. Als residu van een fysiologisch aanvaardbare, fysiologisch hydrolyseerbare, ester is R_{10} bij voorkeur HCO , een C_{2-12} alkylcarbonylgroep, een C_{8-12} fenylalkylcarbonylgroep of de benzoylgroep.

20 8. Bij voorkeur bezitten de resten op de 2- en 7- plaats de L-configuratie.

25 9. Bij voorkeur vormen Y_1 en Y_2 tezamen een directe binding.

30 Aanbevolen verbindingen met formule IV zijn bijvoorbeeld:

- H-(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol eveneens bekend als octreotide
- (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂
- (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH₂
- (D)Trp-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂
- (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂
- β -Naftyl-(D)Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂
- (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys- β -Nal-NH₂
- β -Nal-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys- β -Nal-NH₂
- (D)Phe-Cys- β -Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂.

35 Een meest aanbevolen verbinding met formule IV is de verbinding met formule IVa.

40 Geschikte derivaten die ten minste één suikerrest

bevatten zijn bijvoorbeeld verbindingen met formule IV, waaronder de verbinding octreotide met een suikerrest die verkregen kan worden door een Amadori of Heyns omlegging uit een natuurlijk of synthetisch verkrijgbaar mono-, di- of oligosaccharide, zoals bijvoorbeeld is beschreven in WO 88/02756.

Aanbevolen suiker somatostatinederivaten zijn de verbindingen met formule IV, die een suikerrest aan de stikstof-eindstandige aminogroep bevatten, bijvoorbeeld een rest met formule 7, die de deoxyrest van een ketose, bijvoorbeeld een groep die verkregen kan worden via een Amadori-omlegging uit een natuurlijk of synthetisch verkrijgbaar mono-, di- of oligosaccharide, of een rest met formule 8, de deoxyrest van een aldose, bijvoorbeeld een groep die via een Heyns-omlegging uit een natuurlijk of synthetisch verkrijgbaar mono-, di- of oligoketose, of een rest met formule 9 of met formule 10, die, elk onafhankelijk van elkaar, een suikerrest is en verbonden is aan de stikstof eindstandige aminogroep via een koppelingsgroep Q of Q', bijvoorbeeld de rest van een dicarbonsuur of $C_bH_{2b}-CO$ -groep, waarin $b = 1-6$, is.

Een bijzonder aanbevolen verbinding is N^α -[α -glucosyl(1-4)-deoxyfructosyl]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (aangeduid als verbinding met formule IVc).

C. Verbindingen met formules V-IX

H-Cys-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-OH V

[zie Vale en med., Metabolism, 27, Supp. 1, 139, (1978)]

Asn-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba VI

[zie de Europese octrooipublicatie No. 1295 en aanvraag No. 78 100 994.9]

NMePhe-His-(D)Trp-Lys-Val-Ala VII

[zie R.F. Nutt en med. Klin. Wochenschr. (1986) 64 (Suppl. VII) 71-73]

H-Cys-His-His-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH VIII

40 (zie EP-A-200.188)

8901435

(zie EP-A-70.021).

5 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen zowel
bijvoorbeeld in vrije vorm, zoutvorm of in de vorm van complexen
daarvan, voorkomen. De zuuradditiezouten kunnen bijvoorbeeld met
organische zuren, polymeerzuren en anorganische zuren, worden ge-
vormd. Onder dergelijke zuuradditiezoutvormen vallen bijvoorbeeld
10 de hydrochloriden en acetaten. Complexen worden bijvoorbeeld uit
de verbindingen volgens de uitvinding gevormd door toevoeging van
anorganische materialen, bijvoorbeeld anorganische zouten of
hydroxyden, zoals calcium- en zinkzouten, en/of door toevoeging
van polymere organische materialen.

15 Van somatostatine-analoga en derivaten is voornamelijk
vermeld dat ze een remmende werking op het groeihormoon,
glucagon en de insulinesecretie hebben.

Volgens de onderhavige uitvinding werd nu gevonden
dat de verbindingen volgens de uitvinding een gunstige werking
20 op arthritis uitoefenen.

Volgens de speciale vondsten volgens de uitvinding,
verschafft een eerste aspect van de uitvinding:

1. Een methode voor het behandelen van degeneratieve
en inflammatoire processen in beenderen of kraak-
25 been bij een patiënt die een dergelijke behande-
ling behoeft, welke methode het toedienen van een
doeltreffende hoeveelheid van een verbinding vol-
gens de uitvinding aan een dergelijke patiënt
omvat.

30 1.1. Een methode voor het behandelen van arthriti-
sche aandoeningen of ziekten bij een patiënt
die een dergelijke behandeling behoeft, welke
methode het toedienen van een doeltreffende
hoeveelheid van een verbinding volgens de uit-
35 vinding aan de genoemde patiënt omvat.

1.2. Een methode voor een ondersteunende of toe te
voegen behandeling van degeneratieve en inflamma-
toire processen in beenderen of kraakbeen, bij-
voorbeeld ter behandeling van arthritische aan-
doeningen of ziekten bij een patiënt die een

dergelijke behandeling behoeft, welke omvat het toedienen van een doeltreffende hoeveelheid van een verbinding volgens de uitvinding aan genoemde patiënt.

- 5
- 1.3. Een methode voor het behandelen van degeneratieve en inflammatoire werkwijzen in kraakbeen, bijvoorbeeld ter behandeling van arthritische aandoeningen of ziekten bij een patiënt die een dergelijke behandeling behoeft, welke
- 10 methode het toedienen van een doeltreffende hoeveelheid van a) een verbinding volgens de uitvinding en b) een tweede geneesmiddel, welk tweede geneesmiddel een dopamine-agonist, bijvoorbeeld bromocriptine, aan een dergelijke patiënt omvat.
- 15 Een speciale uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft een methode zoals gedefinieerd onder 1 en 1.1.-1.3 hiervoor, bijvoorbeeld ter behandeling van ziekten van reumatisch weefsel of gewrichten, bijvoorbeeld arthritis, rheumatoïde arthritis, osteoarthritis, polychondritis, spondylarthropatieën, bijv.
- 20 gewrichtsverstijvende spondylitis, Reiter's syndroom, psoriatische arthritis en enteropatische arthritis, arthritis in lupus erythematoses en vasculitische syndromen, of voor de behandeling van kwaadaardige humorale hypercalcemie.
- 25 Als alternatieven voor het hiervoor gaande, verschaft de onderhavige uitvinding eveneens:
2. Een verbinding volgens de uitvinding voor toepassing bij elke, hiervoor gedefinieerde, methode.
 3. Een verbinding volgens de uitvinding voor toepassing ter bereiding van een farmaceutisch preparaat om volgens elke, hiervoor gedefinieerde methode, te worden toegepast.
 - 30 4. Een farmaceutisch preparaat voor toepassing volgens elke hiervoor gedefinieerde methode, bevattende een verbinding volgens de uitvinding, tezamen met één of een aantal farmaceutisch aanvaardbare verdunningsmiddelen of dragers daarvoor.
 - 35 5. Een farmaceutisch preparaat voor toepassing volgens elke hiervoor gedefinieerde methode welke een verbinding volgens de uitvinding en een dopamine-agonist daarvoor bevat.
- 40

89014357

Het gebruik van de verbindingen volgens de uitvinding ter behandeling van ziekten en aandoeningen, zoals hiervoor gespecificeerd, kan worden aangetoond volgens standaard farmacologische onderzoeksmethoden, alsmede in de kliniek, bijvoorbeeld volgens de hierna beschreven methoden.

1. Remmend effect op de prostaglandine E₂ productie gestimuleerd door PTH.

10 Orgaancultures van het schedeldak van muizen werden eerst op de volgende wijze bereid volgens de methoden van U.L. Ivey, D.R. Wright, A.H. Tashjian, J. Clin. Invest. 58: 1327 (1976): Frontale en pariëtale beenderen werden eerst gesneden uit neonatale (5 tot 6 dagen oude) muizen (stam CD-1), gespleten
15 langs de sagittale sutura en gekweekt in 2 ml BGJ-medium bevattende 1 mg/ml runderserumalbumine, penicilline en streptomycine in weefselcultuurputjes van kunststof van 35 mm.

Na de voorcultuurperiode (24 uren) werd het medium vervangen door BGJ-medium aangevuld met parathyroïde hormoon van
20 10⁻⁹ M en de verbinding volgens de uitvinding in een hoeveelheid van 10⁻⁶ tot 10⁻⁸ M.

De cellen werden nog eens 48 uren gekweekt, waarbij tijdens de volledige kweekperiode de schijven met vele putjes werden geschud op een ricker plaat (15 oscillaties per minuut) in
25 een vochtige atmosfeer van 5 % CO₂ in lucht bij een temperatuur van 37°C. Het schedeldak-geconditioneerde medium werd gewonnen en bij 4°C bewaard.

Een fractie van het medium werd daarna onderzocht op prostaglandine E₂, onder toepassing van standaard radioimmuno-
30 essay. De prostaglandine E₂ spiegels waren verlaagd.

Representatieve resultaten die met de verbinding met formule IVa waren verkregen waren:

	Dosis M	PGE ₂ synthese pg/ml
35		20
	Controle	
	PTH	10 ⁻¹⁰
	PTH	10 ⁻¹⁰
	PTH	10 ⁻¹⁰
	↓	
	Verbinding IVa	10 ⁻⁷
40	PTH	10 ⁻⁷
	PTH	10 ⁻⁹
	PTH	10 ⁻⁹
	↓	
	Verbinding IVa	10 ⁻⁷
	Verbinding IVa	10 ⁻⁷

8901435.1

Zoals blijkt kan een totale remming van de PGE_2 synthese worden verkregen met de verbinding met formule IVa bij 10^{-7} M.

5 2. Freund's adjuvans arthritisproef.

De methodologie is gebaseerd op die van Pearson en med., *Arthritis and Rheumatism* 2, 400 (1959).

10 OFA of Wistar ratten (σ en φ , 150 g) ontvingen 0,1 ml minerale olie die 0,6 mg gelyofiliseerde, door de warmte gedode *Mycobacterium smegmatis* (LHMS) bevatte, die i.c. aan de basis van de staart of in de linker achterpoot werd geïnjecteerd. Het toedienen van de te onderzoeken verbinding, s.c. in variërende dosering, begint onmiddellijk na het injecteren van LHMS en wordt
15 gedurende de dagen 1-18 ter bepaling van de efficiency bij het model van ontwikkelende arthritis of vanaf dag 14 tot en met dag 20 bij het model van de gevestigde arthritis voortgezet. Het opzwellen van de gewrichten werd aan het einde van het onderzoek met een krompasser gemeten. De ED_{50} -waarde voor de te onderzoeken ver-
20 binding was de dosis die nodig was om het opzwellen met 50 %, ten opzichte van de niet-behandelde controles, te verminderen.

De verbindingen volgens de uitvinding, in het bijzonder verbinding IVa, verminderen arthritische reacties bij het hiervoor beschreven onderzoekmodel ten opzichte van controledieren
25 in doseringen van 0,1 tot 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.

3. Remming van degeneratieve lesievorming na partiële meniscectomie bij een konijn.

30 De proef werd uitgevoerd volgens de principes van R.W. Moskowitz, *Arthritis and Rheumatism* (1973) 16, 397. Degeneratieve lesies geïnduceerd door partiële meniscectomie lijken op de degeneratieve gewrichtsziekte die waargenomen wordt bij osteoarthritis.

35 Men onderwierp geanesthetiseerde konijnen aan een gedeeltelijke meniscectomie in de rechterknie, zoals in het hiervoor genoemde artikel is beschreven, en liet ze daarna vrij bewegen. De verbindingen volgens de uitvinding werden dagelijks gedurende 12 weken toegediend in een hoeveelheid van 0,1 μg tot

500 µg/kg, waarna de dieren werden opgeofferd. De geopereerde knieën werden daarna onderzocht op osteofiet-achtige sporen, kuiltjesvorming, zweerachtige en andere degeneratieve lesievorming.

5 Volgens deze proef remmen de verbindingen volgens de uitvinding, in het bijzonder verbinding IVa of IVc, de vorming van degeneratieve lesies geïnduceerd door partiële meniscectomie in een konijnenknie.

4. Rheumatoïde arthritis

10

4.1. Klinisch onderzoek 1

20 Patiënten, mannen of vrouwen, die ten minste 18 jaar oud waren, met actieve arthritis zoals gedefinieerd door de ARA (American Rheumatism Association) criteria, werden onderworpen aan een dubbelblind onderzoek.

20 Bij het onderzoek waren patiënten opgenomen die rheumatoïde arthritis gedurende ten minste 6 maanden voor het begin van het onderzoek hadden. De patiënten vertoonden ten minste drie parameters uit de volgende reeks:

- a. meer dan 3 opgezwollen gewrichten
- b. de duur van de stijfheid 's-morgens >45 minuten
- c. sedimentatiesnelheid > 30 mm Hg (volgens Westergren)
- d. meer dan 6 pijnlijke of gevoelige gewrichten
- 25 e. abnormaliteiten van de grijpkracht, mannelijke < 175, vrouwelijke < 125 mm Hg
- f. globale beoordeling van de geneesheer van ten minste "3" op een schaal van 1 tot 5 bij opname.

30 De patiënten namen een stabiele dosis goud, d-penicillamine of methotrexaat gedurende ten minste 3 maanden voor het onderzoek en bleven de actieve ziekte, waaronder dysfunctie en pijn, houden.

- 35 Bij voorkeur worden bij het onderzoek uitgesloten:
- a. Patiënten met een geschiedenis of aanwezigheid van maligniteit, serieuze actieve of terugkerende infecties, ernstige hartziekte, ernstige ademhalingsziekte of van insuline-afhankelijke diabetes.
 - b. Patiënten behorende tot de ARA functionele klasse IV.
 - c. Patiënten die binnen een maand voor dit onderzoek een te onderzoeken geneesmiddel hadden ontvangen.

- d. Patiënten die behandeling met Imuran of een totale bestraling nodig hadden.
- e. Patiënten met klinisch significante laboratoriumabnormaliteiten die de beoordeling van de veiligheid en/of efficiency van het te onderzoeken geneesmiddel kunnen beïnvloeden.
- f. Patiënten met een significante ziekte of toestand van de lever, nieren, hart of maag-darmstelsel na een operatie, die tot absorptie, metabolisme of excretie van de verbinding zullen leiden.
- g. Patiënten met een vroegere of tegenwoordige geschiedenis van alcohol- of geneesmiddelmisbruik.
- h. Patiënten die geneesmiddelen met een bekend potentiaal voor toxiciteit voor een belangrijk orgaansysteem in de vergangen drie maanden hadden ontvangen.

Elke patiënt ontving willekeurig hetzij een verbinding volgens de uitvinding, hetzij een geschikte placebo gedurende 8 weken, gevolgd door 4 weken uitwassen.

In week 1 ontvingen alle patiënten die de verbinding volgens de uitvinding zullen ontvangen in het begin 50 µg op de dagen 1-4 en 100 µg op de dagen 5-7. Patiënten die een reactie gaven op de behandeling van 100 µg van de verbinding volgens de uitvinding aan het einde van week 1 bleven op deze dosis, tot het einde van het onderzoek (week 8). De dosis van de patiënten die niet reageerden kan in de volgende weken worden verhoogd.

Patiënten kunnen op stabiele doses van niet-steroidale anti-inflammatoire medicaties en/of prednison tijdens het verloop van het onderzoek worden gehouden en alle pogingen werden gedaan om dezelfde medicatie, dosering en doseringsschema als toegepast bij het begin van het onderzoek voort te zetten.

De klinische doeltreffendheid en veiligheidsparameters werden op de volgende wijze gedurende deze periode van 12 weken beoordeeld:

- a. ARA functionele klasse (I-III).
- b. Duur van stijfheid in de morgen op de dag voor het onderzoek.
- c. Greepsterkte (mm Hg).
- d. Tijd die nodig is om 50 voet (in seconden) te wandelen.
- e. Knoopproof (in seconden) onder toepassing van een standaard knopenbord, dat vijf knopen bevatte. Waren de knopen op het knopenbord aanwezig, dan werd de patiënt geïnstrueerd de knopen te verwijderen en daarna de vijf knopen met slechts één hand op het bord aan te brengen. De rechter en linkerhand

werden afzonderlijk beoordeeld.

- f. Globale beoordeling van de activiteit van de ziekte door een onderzoeker op basis van een schaal met vijf punten.
- g. Resultaten van de therapie ten opzichte van basislijn week 0 door de onderzoeker op basis van een schaal met vijf punten.
- h. Pijn-gevoeligheid en het opzwellen werd van elk gewricht beoordeeld.

5
10 Gedurende het verloop van het onderzoek ontvingen de patiënten een verbinding volgens de uitvinding, bijvoorbeeld verbinding IVa of IVc, in doses van ongeveer 50 tot ongeveer 500 µg s.c. of ca 0,1 tot ongeveer 10 mg p.o., dagelijks eenmaal of in gescheiden doses tot viermaal daags toegediend.

15 Patiënten die therapeutisch volgens de uitvinding werden behandeld, vertoonden verbeterde reumatoïde arthritisc-
condities.

4.2. Klinisch onderzoek 2.

20 20 reumatoïde arthritisc-patiënten, die voldeden aan de volgende toelatings-uitsluitingscriteria, werden gedurende 6 maanden behandeld met een verbinding volgens de uitvinding en moesten maandelijks gedurende 6 maanden verschijnen na het ophouden van de behandeling.

De opnamecriteria waren:

- 25 a. bepaalde of klassieke progressieve reumatoïde arthritisc zoals gedefinieerd door de ARA criteria.
- b. Functionele klasse I, II of III patiënten.
- c. Voortgangsstadium van de ziekte I, II of III.
- d. Leeftijd 18 jaren of ouder.
- 30 e. Begin van de reumatoïde arthritisc na 16 jaar.
- d. Patiënt had een actieve ziekte van de gewrichten die op de volgende wijze in staat was om te reageren (het gewicht vertoonde tekenen van actieve ontsteking zonder verlies van > 50 % gebiedsbeweging) op de behandeling van arthritisc met
35 een geneesmiddel:
 - i. de patiënt heeft zes of meer actief ontstoken gewrichten die mogelijk een respons geven op therapie en voldoen aan twee van de volgende criteria:
 - negen of meer van de gewrichten die een respons geven
 - 40 zijn gevoelig voor druk,

45 minuten of langer durende stijfheid 's-morgens, en Westergren-sedimentatiesnelheid van 28 mm/uur of langer.

- ii. de patiënt is zonder succes behandeld met niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen en geneesmiddelen van de tweede lijn.

5

Uitsluitingscriteria:

- a. Voortgangsstadium van de ziekte IV.
- b. Functionele capaciteitsklasse IV.
- 10 c. Thrombocytopenie en/of leukopenie.
- d. Geschiedenis of de aanwezigheid van maligniciteit.
- e. Chronische leverziekte en/of significante nierziekte.
- f. Diabetische patiënten.
- 15 g. Patiënten die in de gewrichten een injectie van steroïden in de voorgaande 4 weken voor het begin van de behandeling hadden ontvangen.
- h. Patiënten die korter dan 6 maanden geneesmiddelen van de eerste lijn hadden ontvangen.
- 20 i. Patiënten die thans orale steroïden in dosis groter dan 10 mg daags of korter dan 4 weken voor het onderzoek hadden ontvangen en
- j. Gelijktijdige toediening van goud, d-penicillamine, middelen tegen malaria of cytotoxine geneesmiddelen.

25

Toestemmende patiënten die in aanmerking komen hebben een basislijnbeoordeling. Geschiedenis en fysisch onderzoek werden uitgevoerd bij de basislijn en het beëindigen van het onderzoek. De volgende reumatologische onderzoeken werden uitgevoerd op de basislijn, maandelijks, bij het beëindigen van het onderzoek, door dezelfde onderzoeker en op een overeenkomstige tijd op elke dag, teneinde een dagelijkse variatie van de metingen te vermijden:

30

35

Beoordeling van de gevoeligheid van de gewrichten onder toepassing van de gemodificeerde methode van Ritchie Articular Index (Klinkhoff en med. J. Rheumatol. 15(3), 492-494, 1986), bij voorkeur 's-middags uitgevoerd, Globale beoordeling van de patiënt, Beoordeling van de pijn, Klinische globale beoordeling van de activiteit van de ziekte,

40

89 0 1 4 3 5 .

Bepaling van de functiestatus onder toediening van "Mactar"
[P. Tugwell en med., J. Rheumatol. 14(3), 446-451, 1987] en de gemodificeerde Health Assessment Questionnaire [JF Fries, Arthritis Rheum 23, 137-144, 1980],
5 Bepaling van de stijfheid 's-morgens,
Wekelijks dagboek van de patiënt.

De waargenomen verschillen tussen de beoordelingen bij de basislijn en daarna uitgevoerde bepalingen werden geanalyseerd onder toepassing van geschikte statistieken voor gepaarde
10 waarden van middelen en hoeveelheden.

Tijdens het verloop van het onderzoek, ontvingen patiënten een verbinding volgens de uitvinding, bijvoorbeeld verbinding IVa of IVc, in doses van ongeveer 50 tot ongeveer 500 µg s.c. of ongeveer 0,1 tot 10 mg p.o. daags, éénmaal of in
15 gescheiden doses toegediend.

Patiënten die een verbinding volgens de uitvinding in de hiervoor geïndiceerde doses, bijvoorbeeld een dagelijkse dosis van 100-450 µg van verbinding IVa s.c. ontvingen, vertoonden een betere conditie na een behandelingsperiode van 6 maanden.

20 Equivalente resultaten kunnen worden verkregen bij proeven die in verband met andere ziekten en aandoeningen, zoals hiervoor vermeld, (bijvoorbeeld osteoarthritis ...), onder toepassing van verbindingen volgens de uitvinding, in het bijzonder verbinding IVa of IVc, in dezelfde of equivalente doses als die
25 welke hiervoor zijn beschreven, werden uitgevoerd.

De verbinding volgens de uitvinding, bijvoorbeeld verbinding IVa, wordt bijvoorbeeld parenteraal, bijvoorbeeld subcutaan, of oraal toegediend. De geschikte dosering zal variëren, bijvoorbeeld afhankelijk van het toegepaste somatostatine-analoon, de gastheer, de wijze van toediening en de ernst van de te
30 behandelen aandoening. Doses kunnen liggen in het traject dat wordt toegepast ter behandeling van ingewandspancreatische endocriene (GI) tumoren, zoals vipoma's of acromegalie, tot ongeveer 10 maal deze dosis.

35 Voor verbinding IVa kunnen dus GI tumoren in het begin worden behandeld met 0,05 mg éénmaal of tweemaal daags door sub-cutane injectie. De doseringen kunnen worden verhoogd tot 0,2 mg driemaal daags. Voor acromegalie kunnen dagelijkse doses van 100 tot 300 µg s.c. worden gebruikt. Verbinding IVa wordt tot
40 ten minste 1 mg verdragen.

8901435.

Geïndiceerde dagelijkse doses voor verbinding IVa bij de methode volgens de uitvinding liggen tussen 0,025 en 1 mg, bij voorkeur 0,1-1 mg, bijvoorbeeld geschikt toegediend in gescheiden doses tot viermaal daags, of in een langzaam vrijkomende vorm.

5 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen volgens elke gebruikelijke weg worden toegediend, in het bijzonder enteraal, bijvoorbeeld in de vorm van tabletten of capsules, of bij voorkeur parenteraal, bijvoorbeeld in de vorm van injecteerbare oplossingen of suspensies, bijvoorbeeld s.c., i.m. of in de gewrichten.

10 Verbinding IVa wordt bij voorkeur parenteraal in de vorm van een injecteerbaar preparaat, bijvoorbeeld op basis van melkzuur, toegediend. Verbinding IVa is de aanbevolen verbinding. Het is geïndiceerd, dat ze kan worden toegediend in dagelijkse doses van 50 µg tot 1 mg s.c. De verbinding IVc (octreotide met een

15 suikerrest) wordt bij voorkeur toegediend in orale vorm, bijvoorbeeld in een dosering van 2 µg tot 20 mg p.o., bij voorkeur 300-5000 µg p.o. Orale eenheidsdoses kunnen bijvoorbeeld ongeveer 0,5 µg tot ongeveer 10 mg verbinding IVc bevatten.

Indien de verbindingen volgens de uitvinding tezamen met, bijvoorbeeld als adjuvans voor, een dopamine-agonist worden toegediend, bijvoorbeeld ter behandeling van specifieke ziekten of aandoeningen, zoals hiervoor beschreven, kunnen de dopamine-agonisten bijvoorbeeld worden toegepast in vrije base-

20 vorm of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiefzout, bijvoorbeeld het hydrochloride, maleaat of mesylaat. De aanbevolen dopamine-agonist is bromocriptine, bij voorkeur toegepast als mesylaat.

25

Het effect van de gecombineerde toediening van een verbinding volgens de uitvinding en een dopamine-agonist kan worden aangetoond met standaard farmacologische onderzoek-

30 methoden, bijvoorbeeld in arthritische ratten (adjuvans arthritis) ten opzichte van dieren die placebo's na een 14 daagse behandelperiode ontvingen. Volgens een dergelijk onderzoek kan de dopamine-agonist, bijvoorbeeld bromocriptine, worden toegediend in een

35 micro-ingekapselde vorm, bijvoorbeeld als een enkelvoudige i.m. dosis van 25 mg/kg waardoor het actieve bestanddeel langzaam gedurende 14 dagen wordt vrijgemaakt; de verbinding volgens de uitvinding kan worden toegediend door subcutane implantatie van continue osmotische pompen die 5 µg/kg/h gedurende 14 dagen afgeven.

Doseringen voor de mede toegediende dopamine-
agonist zullen natuurlijk variëren, afhankelijk van het type toe-
gepaste agonist, van de te behandelen aandoening, de gewenste
therapie, enz. De dopamine-agonist kan worden toegediend in dage-
lijkse doses die worden toegepast ter verlaging van prolactine-
spiegels. Zo kan bijvoorbeeld bromocriptine in een dagelijkse do-
sis van 5 mg p.o. tweemaal daags worden toegediend.

Het preparaat voor toepassing volgens de uitvinding
kan worden bereid of vervaardigd door een verbinding volgens de
uitvinding innig te mengen met de farmaceutisch aanvaardbare ver-
dunningsmiddelen of dragers en dit mengsel te formuleringen of
aan te bieden, zodat een geschikte toediening mogelijk wordt.

Hierna volgt een toelichting voor de bereiding
of vervaardiging van preparaten volgens de uitvinding.

Concentratie per ml

1. Ampullen

	Vb. 1	Vb. 2	Vb. 3	Vb. 4
A. Octreotide*	0,05 mg	0,1 mg	0,2 mg	0,5 mg
Mannitol	45,0 mg	45,0 mg	45,0 mg	45,0 mg
Melkzuur (88 %)	3,4 mg	3,4 mg	3,4 mg	3,4 mg
Natriumwaterstof- carbonaat	tot pH 4,2	tot pH 4,2	tot pH 4,2	tot pH 4,2
Water (inject. kwaliteit)	tot 1 ml	tot 1 ml	tot 1 ml	tot 1 ml
Kooldioxyde	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
	Vb. 5			
B. Octreotide*	0,2 mg			
NaCl	7,5 mg			
Melkzuur (88 %)	3,4 mg			
Natriumwaterstof- carbonaat	tot pH 4,2			
Water (injectie- kwaliteit)	tot 1 ml			
Kooldioxyde	q.s.			

2. Flesjes

		Vb. 6
	Octreotide*	0,2 mg
	Mannitol	45,0 mg
5	Melkzuur (88 %)	3,4 mg
	Fenol	5,0 mg
	Natriumwaterstof-	
	carbonaat	tot pH 4,2
10	Water (injectie-	
	kwaliteit)	tot 1 ml
	Kooldioxyde	q.s.

*opgegeven als het acetaatpeptidegehalte van 87 %.

15 De preparaten worden volgens standaardmethoden
bereid of vervaardigd, bijvoorbeeld in ladingen van 50 liter,
ter verkrijging van ongeveer 43.000 ampullen van 1 ml, of
8400 flesjes, onder kooldioxydebegassing. De preparaten worden
gefiltreerd, bijvoorbeeld door openingen van 0,2 micron bij
20 0,5 bar) en onder aseptische omstandigheden in ampullen of fles-
kes gebracht.

De verbindingen volgens de uitvinding worden goed
verdragen in de doseringen die nodig zijn voor toepassing vol-
gens de uitvinding. Farmaceutisch aanvaardbare zoutvormen vertonen
25 een zelfde of overeenkomstige mate van verdraagbaarheid-activiteit
als de vrije verbindingen.

C o n c l u s i e s

1. Toepassing van een somatostatine-analagon of
derivaat, in vrije vorm of in de vorm van een farmaceutisch aan-
vaardbaar zout of complexvorm, ter bereiding of vervaardiging van
5 een geneesmiddel dat geschikt is voor de behandeling van degenera-
tieve en inflammatoire processen in beenderen of kraakbeen.

2. Toepassing van een somatostatine-analagon of
derivaat, in vrije vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout-
10 vorm of complexvorm, ter vervaardiging of bereiding van een genees-
middel dat geschikt is voor de behandeling van arthritisaandoenin-
gen of -ziekten.

3. Toepassing volgens conclusie 1 of 2 ter behande-
ling van arthritis.

4. Toepassing volgens conclusie 1 of 2 ter behande-
15 ling van rheumatoïde arthritis.

5. Toepassing volgens conclusie 1 of 2 ter behande-
ling van osteoarthritis.

6. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies,
20 waarbij het somatostatine-analagon of derivaat een verbinding
met formule I, II of III is, waarin

W is S of $(CH_2)_s$, waarin $s = 0, 1$ of 2 ,
één van de substituenten X en Z S voorstelt en de
andere S of CH_2 is,

25 Y is S of $(CH_2)_t$, waarin $t = 0, 1$ of 2 ,
elk van de substituenten R_1 en R_2 , onafhankelijk
van elkaar, een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, benzylgroep,
benzylgroep met 1 of 2 alkylgroepen met 1-5 koolstofatomen,
halogeenatomen, hydroxylgroepen, aminogroepen, nitrogroepen en/of
30 alkoxygroepen met 1-5 koolstofatomen als substituenten of alkyl-
groepen met 1-5 koolstofatomen gesubstitueerd door een hetero-
cyclische 5- of 6-ring voorstelt,

R_3 een 3-indolylmethylgroep, die ongesubstitueerd
is of gesubstitueerd is door alkyl met 1-5 koolstofatomen, alkoxy
35 met 1-5 koolstofatomen of halogeen, weergeeft,

R_4 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, hydroxy-
alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, benzylgroep, carboxy- $(C_{1-5}$
alkyl)groep, amino $(C_{1-5}$ alkyl)groep of benzylgroep met een alkyl
met 1-5 koolstofatomen, halogeen, hydroxyl, amino, nitro en/of
40 alkoxy met 1-5 koolstofatomen substituent voorstelt,

8901435.

R_5 een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, benzylgroep of benzylgroep met een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, halogeenaatoom, hydroxylgroep, aminogroep, nitrogroep en/of alkoxygroep met 1-5 koolstofatomen ^{als} substituent weergeeft,

5 of een verbinding met formule IV, waarin

A een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen, fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen of een groep met formule RCO- voorstelt, waarbij

10 i) R een waterstofaatom, een alkylgroep met 1-11 koolstofatomen, fenylgroep of fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen is, of

ii) RCO- is,

15 a) een L- of D-fenylalaninerest desgewenst in de ring gesubstitueerd door halogeen, NO_2 , NH_2 , OH, alkyl met 1-3 koolstofatomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen,

b) de rest van een natuurlijk of synthetisch α -aminozuur dat verschilt van die gedefinieerd onder a) hiervoor of van een overeenkomstig D-aminozuur, of

20 c) een dipeptiderest waarin de afzonderlijke aminozuurresten gelijk zijn of verschillen en worden gekozen uit die gedefinieerd onder a) en/of b) hiervoor,

de α -aminogroep van aminozuurresten a) en b) en de N-eindstandige aminogroep van dipeptiderest c) desgewenst gemono- of di- C_{1-12} -gealkyleerd is,

25 A' een waterstofaatom voorstelt, of, indien A een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen of een C_{7-10} fenylalkylgroep voorstelt, eveneens een alkylgroep met 1-12 koolstofatomen of een C_{7-10} fenylalkylgroep weergeeft,

30 Y_1 en Y_2 tezamen een directe binding vormen of waarin elk van de substituenten Y_1 en Y_2 , onafhankelijk van elkaar, een waterstofaatom of een groep met formule I-5 is, waarin

R_a de methyl- of ethylgroep,

R_b een waterstofaatom, de methyl- of ethylgroep,

m een geheel getal van 1-4,

35 n een geheel getal van 1-5,

R_c een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen,

R_d de substituent gehecht aan het α -koolstofaatom van een natuurlijk of synthetisch α -aminozuur (waaronder waterstof),

40

R_e een alkylgroep met 1-5 koolstofatomen,

8901435.

R_a' en R_b' , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of de methyl- of ethylgroep,

R_8 en R_9 , onafhankelijk van elkaar, een waterstof- of halogeenatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen of alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen,

p 0 of 1,

q 0 of 1, en

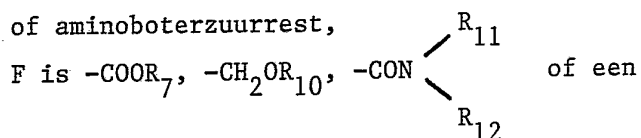
r 0, 1 of 2 voorstellen,

B is -Phe-, waarvan de ring desgewenst gesubstitueerd is door halogeen, NO_2 , NH_2 , OH, alkyl met 1-3 koolstofatomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen of 3-(2-naftyl)alanine,

C is (L)-Trp- of (D)-Trp-, desgewenst ge- α -N-methyleerd en waarvan de benzeenring desgewenst gesubstitueerd is door halogeen, nitro, NH_2 , OH, alkyl met 1-3 koolstofatomen en/of alkoxy met 1-3 koolstofatomen,

D is Lys, Lys waarin de zijketen O of S bevat op de β -plaats, γ F-Lys, δ F-Lys of Orn, desgewenst ge- α -N-methyleerd, of een 4-aminocyclohexylAla of 4-aminocyclohexylGly-rest,

E is Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile, of een aminoisoboterzuur- of aminoboterzuurrest,



groep met formule 6, waarin

R_7 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,

R_{10} een waterstofatoom of de rest van een fysiologisch aanvaardbare, fysiologisch hydrolyseerbare ester,

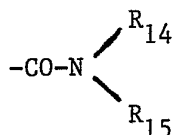
R_{11} een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenylgroep of een C_{7-10} fenylalkylgroep,

R_{12} een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen of een groep met formule $-CH(R_{13})-X_1$,

R_{13} CH_2OH , $-(CH_2)_2-OH$, $-(CH_2)_3-OH$, of $-CH(CH_3)OH$ of de substituent gehecht aan het α -koolstofatoom van een natuurlijk of synthetisch α -aminozuur (waaronder waterstof)

en

X_1 een groep met formule $-COOR_7$ $-CH_2OR_{10}$ of



40 voorstellen, waarin

8901435.

R₇ en R₁₀ de hiervoor gedefinieerde betekenissen hebben,

R₁₄ een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,

5 R₁₅ een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een fenylgroep of een fenylalkylgroep met 7-10 koolstofatomen, en

R₁₆ een waterstofatoom of de hydroxylgroep weergeven, onder de voorwaarde dat

10 indien R₁₂ een -CH(R₁₃)-X₁ groep is, R₁₁ een waterstofatoom of de methylgroep voorstelt, waarbij de resten B, D en E de L-configuratie hebben en de resten op de 2- en 7-plaats en eventuele resten Y₁ 4) en Y₂ 4), elk onafhankelijk van elkaar, de (L) of (D)-configuratie bezitten, in vrije vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout- of complexvorm.

15 7. Toepassing volgens conclusie 6, waarin de verbinding met formule IV (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol is, in vrije vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout- of complexvorm.

20 8. Toepassing volgens een der conclusies 1-5, waarbij het somatostatine-analoon of derivaat een verbinding met formule IV als gedefinieerd in conclusie 6 met een suikerrest aan de N-eindstandige aminogroep is.

25 9. Toepassing volgens conclusie 8, waarbij het somatostatinederivaat of analoon N α -/ α -glucosyl(1-4)-deoxyfructosyl 7-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol is, in vrije vorm of in een farmaceutisch aanvaardbare zout- of complexvorm.

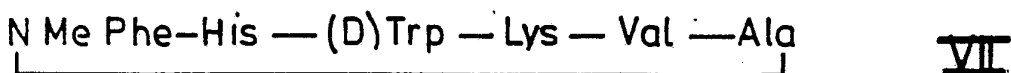
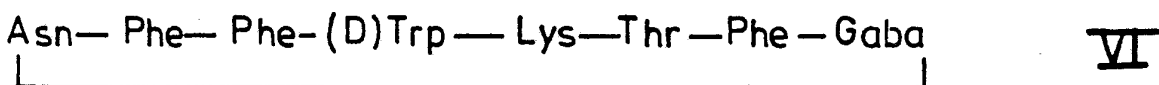
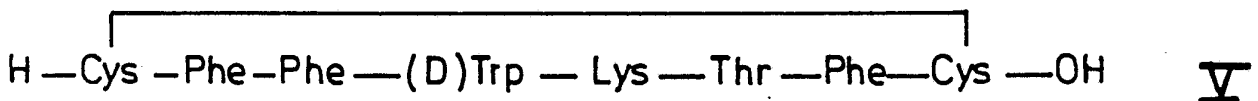
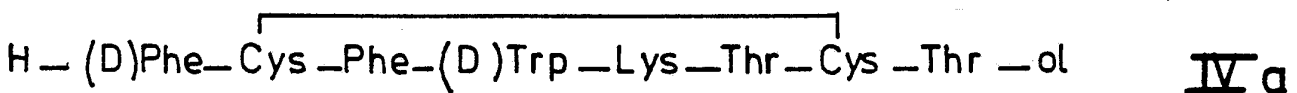
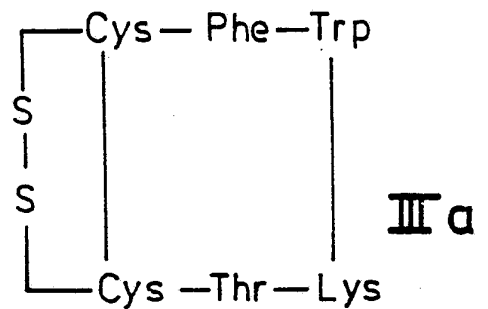
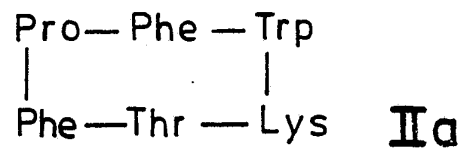
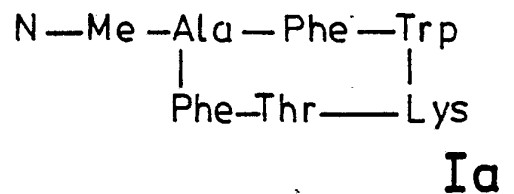
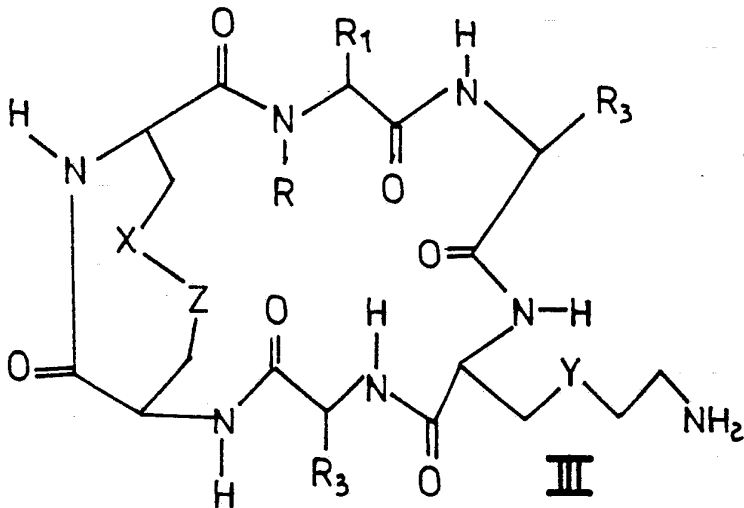
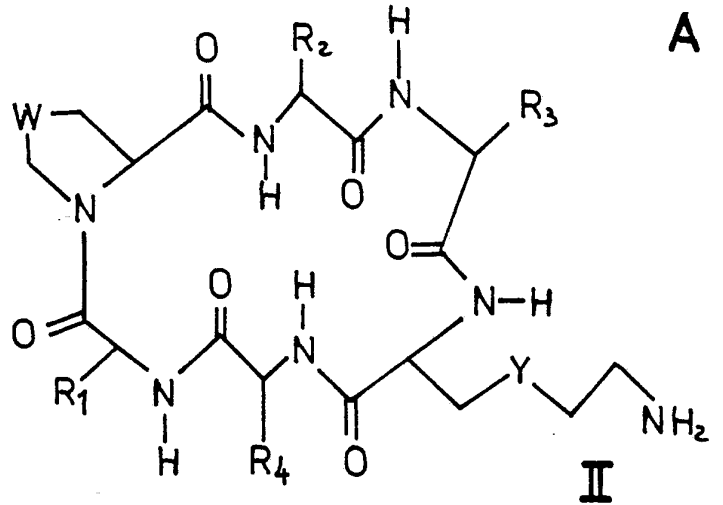
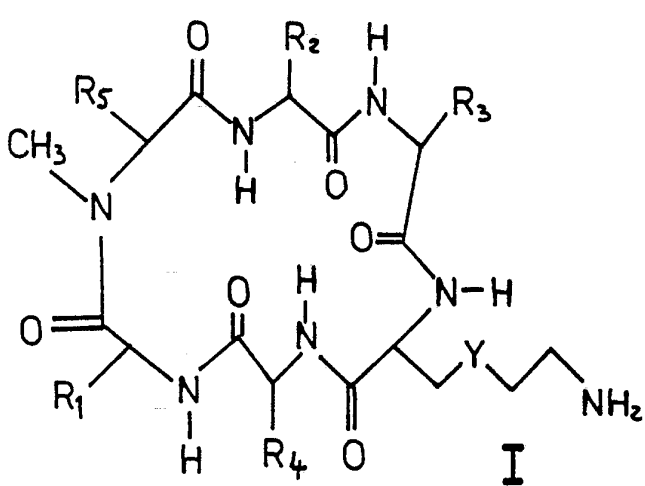
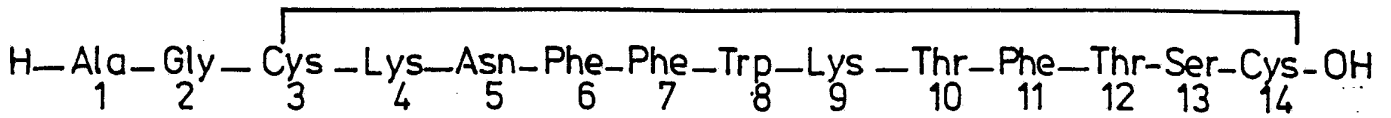
30 10. Preparaat dat een somatostatine-analoon en/of derivaat volgens een der conclusies 6-9 en een dopamine-agonist geschikt voor toepassing ter behandeling van arthritische aandoeningen of ziekten, bevat.

11. Werkwijzen, preparaten en behandelingen zoals beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

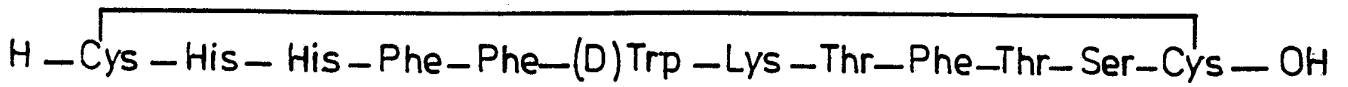
35

-O-O-O-O-O-O-

8901435.1



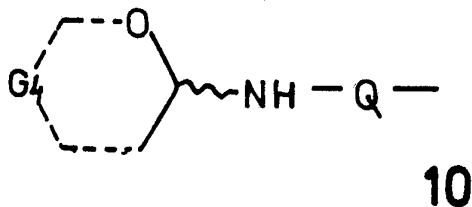
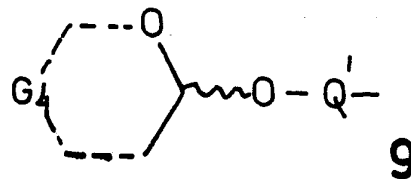
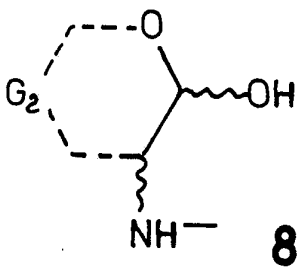
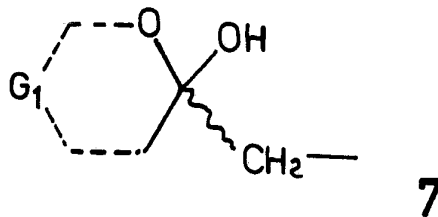
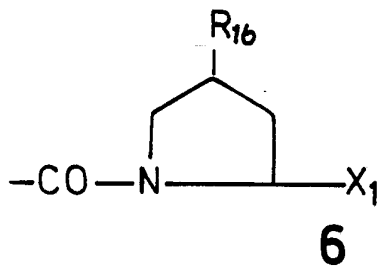
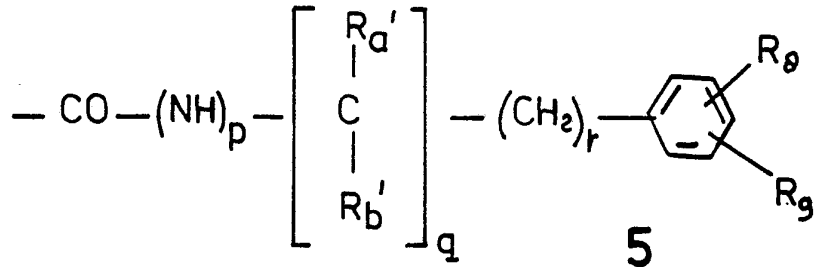
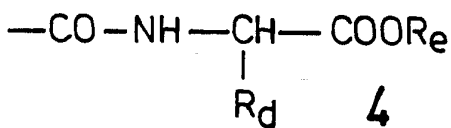
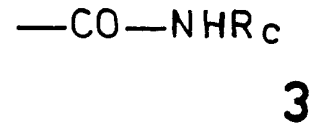
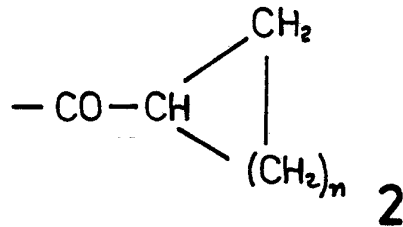
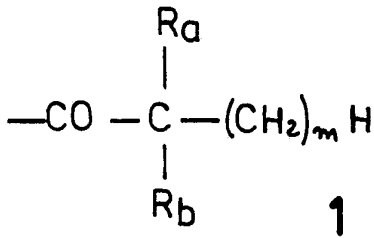
89 01435.



VIII



IX



8901435.