



CH 680924 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 680924 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 K 7/26
A 61 K 37/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 2095/89

⑦ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉑ Anmeldungsdatum: 05.06.1989

③ Priorität(en): 06.06.1988 GB 8813339

㉔ Patent erteilt: 15.12.1992

④ Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1992

⑧ Erfinder:
Feyen, Jean Honore M., Dr., Oberwil BL
Pless, Janos, Dr., Basel

⑤ **Verwendung von Somatostatinanalogen und Somatostatinderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln gegen Arthritis.**

⑥ Beschrieben wird die Verwendung von Somatostatinalogen und Somatostatinderivaten in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes zur Herstellung von Mitteln gegen degenerative und inflammatorische Prozesse im Knochengewebe oder Knorpelgewebe. Diese Arzneimittel eignen sich zur Behandlung von arthritischen Zuständen oder Krankheiten.



CH 680924 A5

(A) Verbindungen der Formeln I bis III

5

10

15

20

25

30

35

40

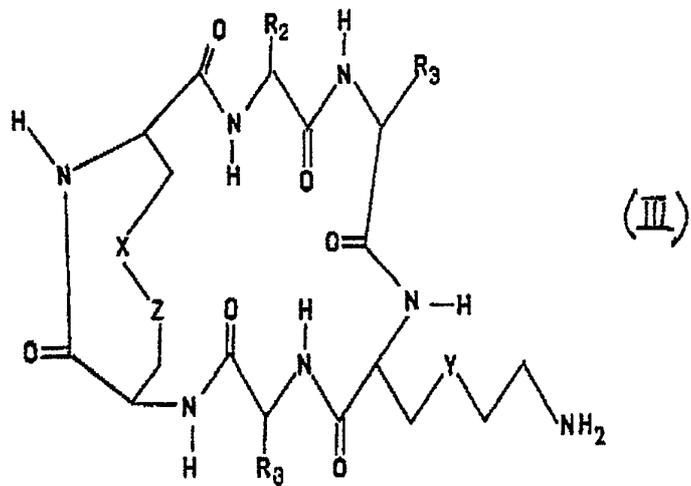
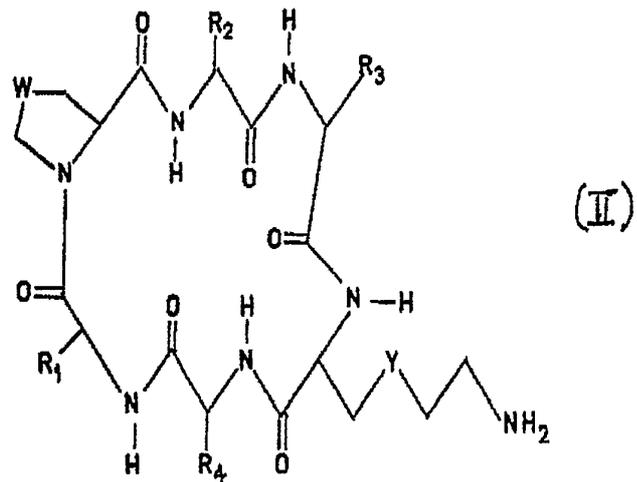
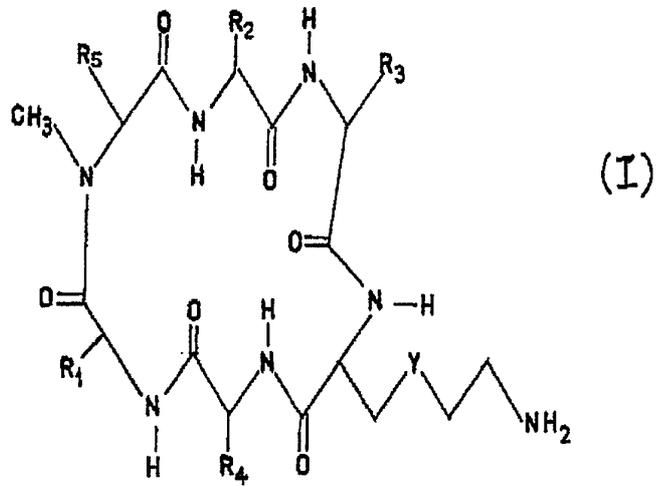
45

50

55

60

65



worin

W für S oder (CH₂)_s steht, wobei s 0, 1 oder 2 ist,

eine der Brücken X und Z für S steht und die andere S oder CH₂ ist,

Y für S oder (CH₂)_t steht, wobei t 0, 1 oder 2 ist,

5 jeder der Substituenten R₁ und R₂ unabhängig vom anderen C₁-C₅-Alkyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, das einfach oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist, oder substituiertes C₁-C₅-Alkyl bedeutet, das durch einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist,

10 R₃ für 3-Indolylmethyl steht, welches entweder unsubstituiert oder durch C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

R₄ für C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Hydroxyalkyl, Benzyl, Carboxy-(C₁-C₅-alkyl), Amino-(C₁-C₅-alkyl) oder substituiertes Benzyl steht, das durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist, und

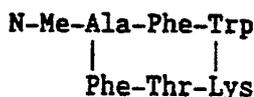
15 R₅ für C₁-C₅-Alkyl, Benzyl oder substituiertes Benzyl steht, das durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist.

Beispiele für C₁-C₅-Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, s-Butyl und Pentyl. Beispiele für C₁-C₅-Alkoxygruppen sind Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, t-Butoxy und Pentoxy. Unter Halogen wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter einem fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen heterocyclischen Ring werden Ringe verstanden, die ein oder zwei Sauerstoffatome, Stickstoffatome und/oder Schwefelatome enthalten, und Beispiele hierfür sind Imidazol, Furan, Thiazol, Pyrazol und Pyridin.

20 Die Verbindungen der Formeln I, II und III enthalten mehrere Asymmetriezentren, so dass es von diesen Verbindungen auch optische Isomere gibt. Jedes Asymmetriezentrum der verschiedenen Aminosäuren, aus denen diese cyclischen Hexapeptide aufgebaut sind, beinhaltet sowohl die D-Konfiguration als auch die L-Konfiguration.

25 Die folgenden Formeln sind typische cyclische Hexapeptidanalogue von Somatostatin der Formeln I, II und III:

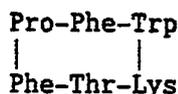
30



35

Ia

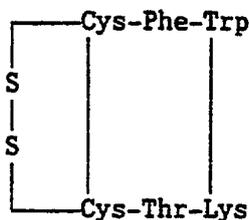
40



45

IIa

50



55

60

IIIa

65

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

- 1) Cyclo-(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
 2) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
 5 3) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe)
 4) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-CI-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)
 10 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)

15 Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind:

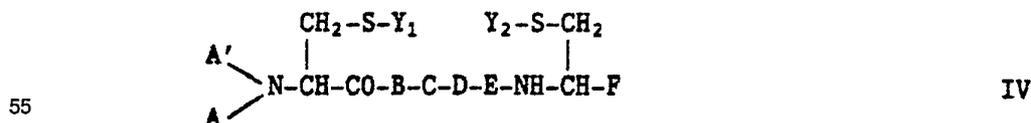
- 12) Cyclo-(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
 13) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
 14) Cyclo-(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe)
 20 15) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-CI-Phe)
 16) Cyclo-(Pro-Phe-D-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
 17) Cyclo-(Pro-Phe-L-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
 18) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe)

25 Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind:

- 19) Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr)
 30 20) Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val)
 21) Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-L-Trp-Lys-Val)
 35 22) Cyclo-(Cys-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr)
 23) Cyclo-(Cys-Cys-Phe-L-Trp-Lys-Thr)
 40 24) Cyclo-(Cys-Cys-His-D-Trp-Lys-Thr)
 25) Cyclo-(Cys-Cys-His-D-Trp-Lys-Val)
 45 26) Cyclo-(Cys-Cys-Aha-Phe-D-Trp-Lys-Thr).

50 (B) Verbindungen der Formel IV

50



worin

A für C₁-C₁₂-Alkyl, C₇-C₁₀-Phenylalkyl oder eine Gruppe der Formel RCO- steht, wobei

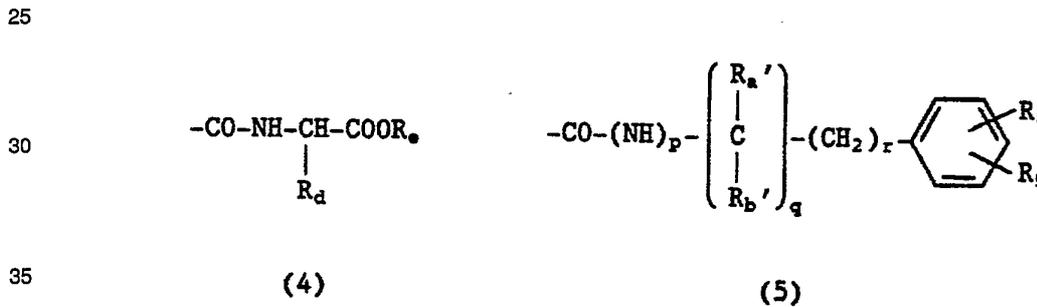
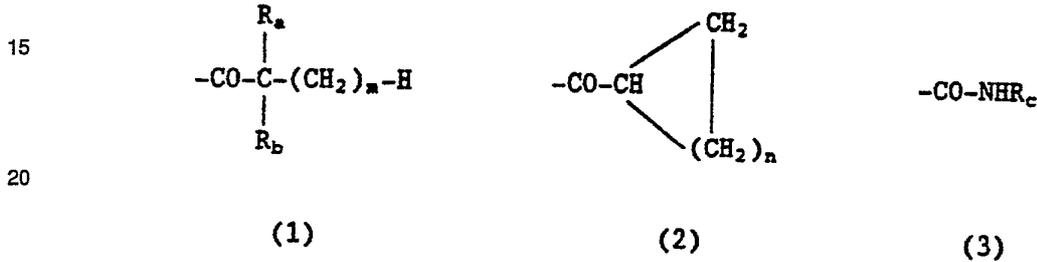
- 60 (i) R Wasserstoff, C₁-C₁₁-Alkyl, Phenyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl ist oder
 (ii) RCO-
 (a) einen L-Phenylalaninrest oder D-Phenylalaninrest bedeutet, der gegebenenfalls durch Halogen,
 NO₂, NH₂, OH, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy ringsubstituiert ist,
 65 (b) den Rest einer natürlichen oder synthetischen α-Aminosäure, bei dem es sich um keinen Rest der
 oben unter (a) definierten Art handelt, oder einer entsprechenden D-Aminosäure darstellt oder

(c) ein Dipeptidrest ist, in welchem die einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden und aus den oben unter (a) und/oder (b) definierten Resten ausgewählt sind,

wobei die α -Aminogruppe der Aminosäurereste (a) und (b) und die N-terminale Aminogruppe der Dipeptidreste (c) gegebenenfalls durch C_1 - C_{12} -Alkyl monosubstituiert oder disubstituiert ist,

A' Wasserstoff oder, falls A für C_1 - C_{12} -Alkyl oder C_7 - C_{10} -Phenylalkyl steht, auch C_1 - C_{12} -Alkyl oder C_7 - C_{10} -Phenylalkyl bedeutet,

Y_1 und Y_2 zusammen eine direkte Bindung sind oder Y_1 und Y_2 jeweils unabhängig Wasserstoff oder Reste der folgenden Formeln (1) bis (5) bedeuten



worin

R_a Methyl oder Ethyl ist,

R_b Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

R_c für (C_1 - C_6)-Alkyl steht,

R_d ein an das α -Kohlenstoffatom einer natürlichen oder synthetischen α -Aminosäure (unter Einschluss von Wasserstoff) gebundenen Substituenten darstellt,

R_e für (C_1 - C_5)-Alkyl steht,

R_a und R_b , unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind,

R_8 und R_9 unabhängig Wasserstoff, Halogen, (C_1 - C_3)-Alkyl oder (C_1 - C_3)-Alkoxy bedeuten,

p für 0 oder 1 steht,

q für 0 oder 1 steht und

r für 0, 1 oder 2 steht,

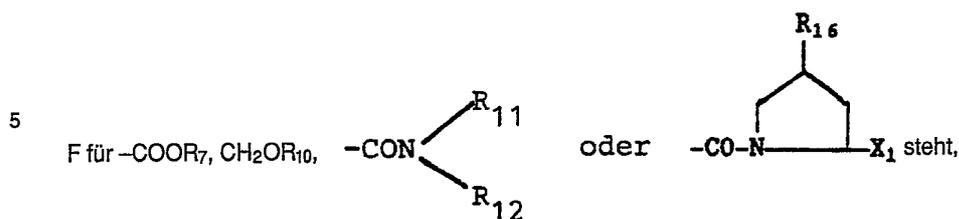
B für -Phe-, das gegebenenfalls durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, C_1 - C_3 -Alkyl und/oder C_1 - C_3 -Alkoxy ringsubstituiert ist, oder 3-(2-Naphthyl)-alanin steht,

C für (L)-Trp- oder (D)-Trp- steht, das gegebenenfalls α -N-methyliert ist und gegebenenfalls durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, C_1 - C_3 -Alkyl und/oder C_1 - C_3 -Alkoxy am Benzolring substituiert ist,

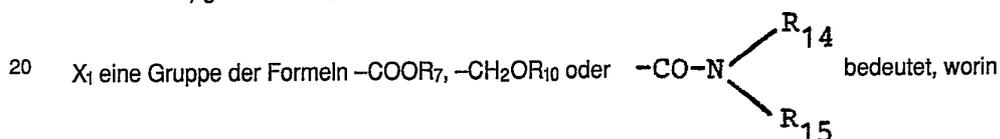
D für Lys, Lys, das in der Seitenkette O oder S in β -Stellung enthält, γ F-Lys, δ F-Lys oder Orn, das gegebenenfalls α -N-methyliert ist, oder einen Rest 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly steht,

E für Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile oder einen Aminoisobuttersäurerest oder einen Aminobuttersäurerest steht,

65



10 worin R_7 Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist,
 R_{10} Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren und physiologisch hydrolysierbaren Esters bedeutet,
 R_{11} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl oder C_7 - C_{10} -Phenylalkyl darstellt,
 R_{12} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ bedeutet,
 15 R_{13} für CH_2OH , $-(\text{OH})_2-\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ oder für den Substituenten steht, der an das α -Kohlenstoffatom einer natürlichen oder synthetischen α -Aminosäure (unter Einschluss von Wasserstoff) gebunden ist, und



25 R_7 und R_{10} die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 R_{14} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist und
 R_{15} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl oder C_7 - C_{10} -Phenylalkyl darstellt, und
 R_{16} Wasserstoff oder Hydroxy ist,
 mit der Massgabe, dass R_{11} Wasserstoff oder Methyl bedeutet, falls R_{12} für $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ steht,
 wobei die Reste B, D und E die L-Konfiguration haben und die Reste in den Stellungen 2 und 7 sowie irgendwelche Reste Y_1 beim Rest der Formel 4 und Y_2 beim Rest der Formel 4 jeweils unabhängig die (L)-
 30 oder (D)-Konfiguration haben.

All diese Verbindungen können in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes vorliegen.

Bei den Verbindungen der Formel IV sind die folgenden Bedeutungen entweder einzeln oder in irgendeiner Kombination oder Unterkombination bevorzugt:

1. Der Rest A steht für C_7 - C_{10} -Phenylalkyl, insbesondere Phenethyl, oder eine Gruppe der Formel RCO. Vorzugsweise ist A eine Gruppe der Formel RCO.

1.1. Der Rest R ist vorzugsweise C_1 - C_{11} -Alkyl oder C_7 - C_{10} -Phenylalkyl, insbesondere C_7 - C_{10} -Phenylalkyl, vor allem Phenethyl oder RCO hat die oben unter (a), (b) oder (c) angegebenen Bedeutungen.
 40

1.2. Hat RCO die Bedeutungen (a), (b) oder (c), dann ist die α -Aminogruppe der Aminosäurereste (a) und (b) und die N-terminale Aminogruppe Dipeptidreste (c) vorzugsweise nicht alkyliert oder durch C_1 - C_{12} -Alkyl monoalkyliert, insbesondere durch C_1 - C_3 -Alkyl monoalkyliert und vorzugsweise durch Methyl monoalkyliert. Die N-terminale Aminogruppe ist vor allem nicht alkyliert.

1.3. Hat RCO die obige Bedeutung (a), dann handelt es sich hierbei vorzugsweise um (a') einen L- oder D-Phenylalanin- oder L- oder D-Tyrosinrest, der gegebenenfalls durch C_1 - C_{12} -Alkyl monoalkyliert ist. Insbesondere ist (a') ein L- oder D-Phenylalaninrest oder ein L- oder D-N-(C_1 - C_3 -Alkyl)-phenylalaninrest. Vor allem stellt (a') einen D-Phenylalaninrest oder D-N-(C_1 - C_3 -Alkyl)-phenylalaninrest, und in erster Linie einen D-Phenylalaninrest oder D-(N-Methyl)-phenylalaninrest, dar.
 45

1.4. Hat RCO die Bedeutungen (b) oder (c), dann ist der jeweilige Rest vorzugsweise lipophil. Bevorzugte Reste (b) sind daher (b') α -Aminosäurereste mit einer Kohlenwasserstoffseitenkette, wie eine Alkylgruppe mit 3, vorzugsweise mit 4, und insbesondere mit mehr Kohlenstoffatomen, wie mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, eine Naphthylmethylgruppe oder eine Heteroarylgruppe, beispielsweise ein 3-(2-Naphthyl)-alaninrest, 3-(1-Naphthyl)-alaninrest oder Tryptophanrest, wobei diese Reste die L-Konfiguration oder die D-Konfiguration haben, und bevorzugte Reste (c) sind Dipeptidreste, bei denen die einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden und aus den oben unter (a') und (b') definierten Resten ausgewählt sind.
 50

Ein Beispiel für einen Rest (c) ist der 3-(2-Naphthyl)-alaninrest.

1.5. Insbesondere hat RCO die Bedeutung (a), und vor allem die Bedeutung (a').

2. B steht für B', worin B' Phe oder Tyr bedeutet.

3. C steht für C', worin C' für (D)Trp steht.

4. D ist D', worin D' für Lys, MeLys oder Lys(e-Me) steht, und vor allem Lys bedeutet.

5. E ist E', worin E' der Rest einer natürlichen α -Aminosäure, wie Val oder Thr, und insbesondere Thr, ist.
 60
 65

5 6. F ist F', worin F' eine Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_{11} \\ \text{R}_{12} \end{matrix}$, bedeutet und insbesondere eine

10 Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_{11} \\ \text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1 \end{matrix}$ darstellt (wobei R₁₁ für H oder CH₃ steht). In die-

sem Fall hat der Rest $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ vorzugsweise die L-Konfiguration.

6.1. Der Rest R₁₁ ist vorzugsweise Wasserstoff.

15 6.2. Als Substituent, der an das α-Kohlenstoffatom einer natürlichen Aminosäure (nämlich einer Aminosäure der Formel H₂N-CH(R₁₃)-COOH) gebunden ist, ist R₁₃ vorzugsweise -CH₂OH, -CH(CH₃)-OH, Isobutyl oder Butyl, oder steht R₁₃ für -(CH₂)₂-OH oder -(CH₂)₃-OH. Der Rest R₁₃ bedeutet vor allem -CH₂OH oder -CH(CH₃)OH.

20 6.3. Der Rest X₁ ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_{14} \\ \text{R}_{15} \end{matrix}$ oder -CH₂-OR₁₀,

25 und insbesondere der Formel -CH₂-OR₁₀, wobei R₁₀ vorzugsweise Wasserstoff ist oder die im folgenden unter 7. angegebene Bedeutung hat. R₁₀ steht vor allem für Wasserstoff.

7. Als Rest eines physiologisch annehmbaren und physiologisch hydrolysierbaren Esters ist R₁₀ vorzugsweise HCO, C₂-C₁₂-Alkylcarbonyl, C₈-C₁₂-Phenylalkylcarbonyl oder Benzoyl.

8. Die Reste in den Stellungen 2 und 7 haben vorzugsweise die L-Konfiguration.

9. Die Reste Y₁ und Y₂ bilden vorzugsweise zusammen eine direkte Bindung.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel IV sind folgende:

35 H- (D) Phe-Cys-Phe- (D) Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol, das auch als Octreotid bekannt ist,

40 (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂ ,

(D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH₂ ,

45 (D)Trp-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂ ,

(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-ThrNH₂ ,

β-Naphthyl-(D)Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-ThrNH₂ ,

50 (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂ ,

β-Nal-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂ ,

55 (D)Phe-Cys-β-Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂ ,

Die am meisten bevorzugte Verbindung der Formel IV ist die Verbindung der folgenden Formel IVa

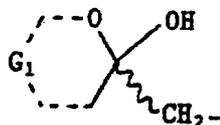
60 H- (D) Phe-Cys-Phe- (D) Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol.

65 Geeignete Derivate, die wenigstens einen Zuckerrest aufweisen, sind beispielsweise Verbindungen der Formel IV unter Einschluss der auch als Octreotid bezeichneten Verbindung, deren Zuckerrest durch eine Amadori-Umlagerung oder eine Heyns-Umlagerung aus einem natürlichen oder einem synthe-

tisch erhältlichen Monosaccharid, Disaccharid oder Oligosaccharid ausgebildet werden kann, wie dies beispielsweise in WO 88/02756 beschrieben wird, deren Inhalt hiermit eingeführt wird.

Bevorzugte Zuckersomatostatinderivate sind die Verbindungen der Formel IV, die an der N-terminale Aminogruppe einen Zuckerrest haben, beispielsweise einen Rest der Formel

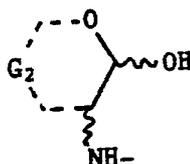
5



10

bei dem es sich um den Desoxyrest einer Ketose handelt, beispielsweise um einen durch Amadori-Umlagerung aus einem natürlichen oder synthetisch zugänglichen Monosaccharid, Disaccharid oder Oligosaccharid erhältlichen Rest handelt, oder einen Rest der Formel

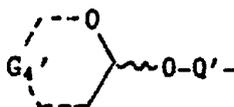
15



20

bei dem es sich um den Desoxyrest einer Aldose handelt, beispielsweise um einen durch Heyns-Umlagerung aus einer natürlichen oder synthetisch zugänglichen Monoketose, Diketose oder Oligoketose erhältlichen Rest handelt, oder einen Rest der Formel

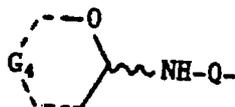
25



30

oder der Formel

35



40

bei denen es sich um unabhängige Zuckerreste handelt, die durch eine Kupplungsgruppe Q oder Q', beispielsweise den Rest einer Dicarbonsäure oder einen Rest $C_bH_{2b}-CO-$, worin b für 1 bis 6 steht, an die N-terminale Aminogruppe gebunden sind.

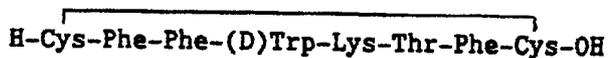
Eine bevorzugte Verbindung ist N^α -[α -Glucosyl(1-4)-desoxy-fructosyl]

45

-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (die auch als Verbindung der Formel IVc bezeichnet wird).

C. Verbindungen der Formeln V bis IX

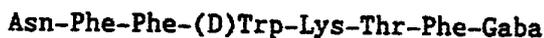
50



V

55

[siehe Vale et al., Metabolism 27, Ergänzungsband 1, Seite 139 (1978)]



VI

60

[siehe EP-A 0 001 295 und Anmeldung 78 100 994.9]

65

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

VII

5 [siehe R.F. Nutt et al., Klin. Wochenschr. 64 (Ergänzungsband Nr. VII), Seiten 71 bis 73 (1986)]

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

10

[siehe EP-A 0 200 188]

Cyclo-(DTrp-Lys-Val-Phe-NMeAla-Tyr) IX

15 [siehe EP-A 0 070 021]

Der Inhalt aller obigen Veröffentlichungen unter Einschluss der darin genannten Verbindungen wird hiermit eingeführt.

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können beispielsweise in freier Form, in Salzform oder in Form von Komplexen hiervon vorkommen. Säureadditionssalze können beispielsweise mit organischen Säuren, polymeren Säuren und anorganischen Säuren gebildet werden. Zu solchen Säureadditionssalzen gehören beispielsweise die Hydrochloride und Acetate. Komplexe werden aus den Verbindungen der Erfindung beispielsweise durch Zugabe anorganischer Substanzen, wie anorganischer Salze oder Hydroxide, beispielsweise von Calciumsalzen und Zinksalzen, und/oder durch Zusatz polymerer organischer Substanzen erzeugt.

Die Somatostatinanalogen und die Derivate hiervon zeichnen sich in erster Linie dadurch aus, dass sie die Sekretion von Wachstumshormon, Glucagon und Insulin hemmen.

Erfindungsgemäss wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen die Arthritis günstig beeinflussen. Entsprechend dieses besonderen erfindungsgemässen Erkenntnis betrifft die Erfindung zunächst folgende Gegenstände:

30 1. Verwendung eines Somatostatinanalogen oder eines Somatostatinderivats in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes zur Herstellung von Arzneimitteln gegen degenerative und inflammatorische Prozesse im Knochengewebe oder Knorpelgewebe.

1.1. Verwendung einer oben erwähnten Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung arthritischer Zustände oder Krankheiten.

35 1.2. Verwendung einer oben erwähnten Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur unterstützenden oder ergänzenden Behandlung degenerativer und inflammatorischer Prozesse im Knochengewebe oder Knorpelgewebe, beispielsweise zur Behandlung arthritischer Zustände oder Krankheiten.

Zu einer besonderen Ausführungsform der Erfindung gehört die Verwendung der oben unter 1., 1.1. und 1.2. definierten Art, beispielsweise zur Herstellung von Arzneimitteln gegen rheumatische Gewebeerkrankungen und Gelenkerkrankungen, wie Arthritis, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Polychondritis, Spondylarthropathie (beispielsweise Ankylospndylitis, Reiter-Syndrom, psoriatische Arthritis und enteropathische Arthritis, Arthritis bei Lupuserythematosis und vakulitische Syndrome) oder zur Behandlung bösartiger humoraler Hyperkalzämie.

Zu Alternativen der obigen Erfindung gehören folgende Gegenstände:

45 2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung als Mittel zur Behandlung von Zuständen oder Krankheiten wie oben angegeben, die eine Verbindung der Erfindung zusammen mit ein oder mehr pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern hierfür enthält.

3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung als Mittel zur Behandlung von Zuständen oder Krankheiten wie oben definiert, die eine Verbindung der Erfindung und einen Dopaminagonisten wie Bromokriptin enthält.

50 Die Brauchbarkeit der erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten und Zuständen der oben beschriebenen Art kann unter Anwendung üblicher pharmakologischer Prüfungen und auch klinischer Untersuchungen gezeigt werden, nämlich beispielsweise unter Anwendung von Verfahren, wie sie im folgenden näher beschrieben werden.

55

1. Hemmende Wirkung auf die durch Parathormon (PTH) stimulierte Bildung von Prostaglandin E₂

60 Organkulturen von Schädeldecken von Mäusen werden zuerst unter Anwendung der in J. Clin. Invest. 58, Seite 1327 (1976) (U.L. Ivey, D.R. Wright und A.H. Tashjian) beschriebenen Massnahmen wie folgt zubereitet:

65 Frontale und parietale Knochen werden aus neonatalen (5 bis 6 Tage alten) Mäusen (Stamm CD-1) herausgeschnitten, die längs der Sagittalnaht gespalten worden sind, und in 2 ml eines Mediums BGJ, das 1 mg/ml Rinderserumalbumin, Penicillin und Streptomycin enthält, in 35 mm grossen Gewebekulturschälchen aus Kunststoff gezüchtet.

Nach der Vorzüchtungsdauer (24 Stunden) wird das Medium durch Medium BGJ ersetzt, welches mit 10^{-9} Mol Parathyroidhormon und mit 10^{-6} bis 10^{-8} Mol der jeweiligen Verbindung der Erfindung ergänzt ist.

5 Die Zellen werden weitere 48 Stunden gezüchtet. Während der gesamten Züchtungsdauer werden die Gewebekulturschälchen auf einem Rotationsschüttler (15 Schwingungen pro Minute) in einer befeuchteten Atmosphäre von 5 Prozent CO_2 in Luft bei 37°C geschüttelt. Hierauf wird das konditionierte Calvariummedium geerntet und auf 4°C gekühlt.

10 Unter Anwendung eines üblichen Radioimmunversuchs wird eine Teilmenge des Mediums hinsichtlich seines Gehalts an Prostaglandin E_2 geprüft. Hierbei zeigen sich erniedrigte Gehalte an Prostaglandin E_2 .

Die unter Verwendung der Verbindung der Formel IVa bei obiger Prüfung erhaltenen Ergebnisse gehen aus der folgenden Aufstellung hervor:

	Dosis (Mol)	Synthese von PGE_2 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Kontrolle		20
PTH	10^{-10}	50
20 PTH	10^{-10}	60
+		
Verbindung IVa	10^{-7}	
PTH	10^{-7}	340
25 PTH	10^{-9}	40
+		
Verbindung IVa	10^{-7}	
30 Verbindung IVa	10^{-7}	85

Obige Daten zeigen, dass die Verbindung der Formel IVa in einer Konzentration von 10^{-7} Mol eine gesamte Hemmung der Synthese von PGE_2 ergibt.

35 2. Adjuvans-Arthritistest nach Freund

Die bei diesem Test anzuwendenden Massnahmen werden in Arthritis and Rheumatism 2, Seite 400 (1959) (Pearson et al.) beschrieben.

40 Zur Durchführung dieses Tests verabreicht man OFA-Ratten oder Wistar-Ratten (σ und ϱ , 150 g) jeweils intrakutan in den Ansatz des Schwanzes oder in die linke Hinterpfote 0,1 ml eines Mineralöls, das 0,6 mg lyophilisiertes und durch Erhitzen abgetötetes Mycobacterium smegmatis (LHMS) enthält. Die Verabreichung der zu prüfenden Substanz, welche subkutan in unterschiedlichen Dosen vorgenommen wird, beginnt unmittelbar nach Spritzen des LHMS und wird während der Tage 1 bis 18 fortgeführt, um hierdurch die Wirksamkeit am Modell der sich entwickelnden Arthritis zu bestimmen, oder die zu prüfende Substanz wird am vierzehnten Tag begonnen und bis zum zwanzigsten Tag fortgeführt, um hierdurch die Wirksamkeit am Modell der entwickelten Arthritis zu ermitteln. Am Ende des jeweiligen Versuchs wird das Anschwellen der Gelenke mit einer Schublehre gemessen. Als ED_{50} -Wert für die jeweils geprüfte Substanz wird die Dosis angesehen, welche zur Verringerung der Anschwellung um 50 Prozent im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen erforderlich ist.

50 Bei obigem Versuchsmodell ergibt sich für die Verbindungen der Erfindung, insbesondere die Verbindung der Formel IVa, eine Erniedrigung arthritischer Reaktionen im Vergleich zu den Kontrolltieren in subkutanen Dosen von 0,1 bis 500 μg pro kg Körpergewicht.

55 3. Hemmung der Bildung degenerativer Schäden nach teilweiser Entfernung des Meniskus beim Hasen

Diese Prüfung wird unter Anwendung der in Arthritis and Rheumatism 16, Seite 397 (1973) (R.W. Moskowitz) beschriebenen Massnahmen durchgeführt.

Die durch teilweise Entfernung des Meniskus hervorgerufenen degenerativen Schäden gleichen degenerativen Gelenkerkrankungen, wie sie bei Osteoarthritis zu beobachten sind.

60 Unter Anwendung der in obiger Arbeit beschriebenen Massnahmen entfernt man anästhesierten Hasen teilweise den Meniskus aus dem rechten Knie und lässt sie dann wieder frei laufen. Hierauf werden die Verbindungen der Erfindung täglich während einer Zeitdauer von 12 Wochen in Dosen von 0,1 μg bis 500 μg pro kg Körpergewicht den Tieren verabreicht, die dann getötet werden. Im Anschluss daran werden die operierten Knie bezüglich der Bildung osteophyartiger Knochenneubildungen oder Auflagerungen und ulcerativer oder sonstiger degenerativer Schäden untersucht.

Bei dieser Prüfung ergibt sich, dass die Verbindungen der Erfindung, und zwar insbesondere die Verbindungen der Formel IVa oder IVc, die Bildung degenerativer Schäden hemmen, welche durch ein teilweises Herausoperieren des Meniskus aus den Knien von Hasen eingeleitet werden.

5 4. Rheumatoide Arthritis

4.1 Klinischer Versuch 1

10 Man unterzieht 20 Patienten beiderlei Geschlechts, die wenigstens 18 Jahre alt sind und nach den Kriterien der ARA (American Rheumatism Association) an aktiver Arthritis leiden, einem Doppelblindversuch.

Für diesen Versuch werden Patienten herangezogen, die vor Beginn dieses Versuchs bereits wenigstens 6 Monate an rheumatoider Arthritis leiden. Diese Patienten zeigen wenigstens drei der folgenden Kriterien:

- 15
- a. Mehr als drei geschwollene Gelenke
 - b. Dauer der Steifheit am Morgen mehr als 45 Minuten
 - c. Blutkörperchengeswindigkeit über 30 mm pro h (nach Westergren)
 - d. Mehr als sechs schmerzende oder weiche Gelenke
 - 20 e. Abnormale Greiffestigkeit bei männlichen Patienten unter 175 mm Hg und bei weiblichen Patienten unter 125 mm Hg
 - f. Allgemeine Bewertung durch den Arzt mit einer Bewertungszahl von wenigstens 3 auf einer von 1 bis 5 reichenden Bewertungsskala nach Versuchsbeginn.

25 Die Patienten erhalten eine stabile Dosis an Gold, d-Penicillamin oder Methotrexat während wenigstens 3 Monaten vor Beginn des Versuchs und leiden ständig an aktiver Erkrankung unter Einschluss von Dysfunktion und Schmerz.

Vorzugsweise sind bei diesen Versuchen folgende Patienten ausgeschlossen:

- 30
- a. Patienten mit vergangener oder gegenwärtiger Malignität, ernsthaften aktiven oder wiederkehrenden Infektionen, schweren Herzerkrankungen, schweren Erkrankungen des Atmungstrakts oder insulinabhängigem Diabetes.
 - b. Patienten, die nach den Bewertungsmaßstäben der ARA (American Rheumatism Association) der Klasse IV angehören.
 - 35 c. Patienten, die innerhalb von einem Monat vor Beginn dieser Untersuchungen irgendeinen zu prüfenden Wirkstoff erhalten haben.
 - d. Patienten, die mit Imuran behandelt oder einer Gesamtbestrahlung unterzogen werden müssen.
 - e. Patienten mit klinisch signifikanten Laborabnormalitäten, welche die Beurteilung des zu prüfenden Wirkstoffs in bezug auf seine Sicherheit und/oder Wirksamkeit stören können.
 - 40 f. Patienten mit irgendeiner signifikanten Erkrankung oder irgendeinem signifikanten postchirurgischen Zustand der Leber, der Niere, des Herzens oder des Gastrointestinaltrakts, wovon Absorption, Metabolismus oder Ausscheidung der Verbindung betroffen sind.
 - g. Patienten, die alkoholabhängig oder arzneimittelabhängig waren oder noch sind.
 - 45 h. Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate Arzneimittel erhalten haben, von denen man weiss, dass sie für ein grösseres Organsystem toxisch sind.

Jeder Patient erhält durch willkürliche Auswahl entweder eine Verbindung der Erfindung oder auch nur Plazebo während 8 Wochen, worauf sich eine Auswaschdauer von 4 Wochen anschliesst.

50 In der ersten Woche erhalten alle Patienten, die willkürlich für die Behandlung mit der Verbindung der Erfindung ausgewählt worden sind, während der Tage 1 bis 4 zunächst 5 µg des jeweiligen Wirkstoffs und während der Tage 5 bis 7 dann 100 µg des jeweiligen Wirkstoffs. Die Patienten, die auf die Behandlung mit 100 µg der Verbindung der Erfindung am Ende der ersten Woche ansprechen, bleiben bis zum Ende des Versuchs (8. Woche) unter dieser Wirkstoffdosis. Bei den Patienten, welche nicht ansprechen, kann die Wirkstoffdosis bei den nach der ersten Woche folgenden Wochen erhöht werden.

55 Während des Verlaufs dieser Versuche können die Patienten weiterhin mit stabilen Dosen an nichtsteroidalen antiinflammatorischen Wirkstoffen und/oder an Prednison behandelt werden. Hierbei wird darauf geachtet, dass die Wirkstoffart, die Wirkstoffdosierung und das Dosierungsschema in der gleichen Weise fortgesetzt werden wie am Beginn dieses Versuchs.

Die Parameter für die klinische Wirksamkeit und Sicherheit während dieser 12wöchigen Versuchsdauer werden beispielsweise unter Anwendung der folgenden Bewertungsmaßstäbe beurteilt:

- 60
- a. Klassenzugehörigkeit nach den Kriterien der ARA (American Rheumatism Association) (Klassen I bis III)
 - b. Dauer der Steifheit am Morgen am Tag vor der Bewertung
 - c. Greifstärke (mm Hg)
 - 65 d. Zeit zum Gehen von 15 m (in Sekunden)

e. Knopftest (in Sekunden) unter Anwendung einer üblichen Knopfleiste, die fünf Knöpfe enthält. Der mit der Knopfleiste versehene Patient wird gebeten, die fünf Knöpfe der Knopfleiste mit nur jeweils einer Hand zuerst aufzuknöpfen und dann zuzuknöpfen. Hierbei werden die rechte Hand und die linke Hand getrennt beurteilt.

5 f. Gesamte Beurteilung des Ausmasses der Krankheit durch den jeweiligen Arzt nach einer von 1 bis 5 reichenden Bewertungsskala.

g. Ergebnisse der therapeutischen Behandlung im Vergleich zur Grundlinienwoche 0 durch den Arzt nach einer von 1 bis 5 reichenden Bewertungsskala.

10 h. Schmerz und/oder Weichheit und Anschwellen werden für jedes Gelenk bewertet.

Während dieses Versuchs erhalten die Patienten eine Verbindung der Erfindung, beispielsweise eine Verbindung der Formeln IVa oder IVc, täglich einmal oder in unterteilten Dosen von bis zu viermal täglich durch subkutane Verabreichung etwa 50 bis etwa 500 µg Wirkstoff oder durch perorale Verabfolgung etwa 0,1 bis etwa 10 mg Wirkstoff.

15 Die behandelten Patienten zeigen eine Verbesserung des Zustands ihrer rheumatoiden Arthritis.

4.2 Klinischer Versuch 2

20 Man behandelt 20 Patienten mit rheumatoider Arthritis, für welche die folgenden Einschlusskriterien und/oder Ausschlusskriterien gelten, während einer Zeitdauer von 6 Monaten mit einer Verbindung der Erfindung und untersucht die Patienten nach Abschluss der Behandlung dann noch monatlich während insgesamt 6 Monaten.

Einschlusskriterien:

25 a. Eindeutige oder klassische progressive rheumatoide Arthritis gemäss Definition der Kriterien der ARA (American Rheumatism Association)

b. Patienten, die den funktionellen Klassen I, II oder III angehören

c. Krankheitsprogressionsstufen I, II oder III

30 e. Patienten mit einem Alter von 18 Jahren oder darüber

e. Beginn der rheumatoiden Arthritis nach dem 16. Lebensjahr

d. Patienten, die an aktiven Erkrankungen der Gelenke leiden (die Gelenke weisen Anzeichen einer aktiven Inflammation ohne Verlust von mehr als 50 Prozent des Bewegungsbereichs auf) und die auf eine Behandlung mit einem antiarthritischen Mittel wie folgt ansprechen:

35 i. Beim jeweiligen Patienten sind sechs oder mehr aktiv entzündete Gelenke vorhanden, die auf eine therapeutische Behandlung ansprechen können und für welche zwei der folgenden Kriterien gelten:

Neun oder mehr der ansprechenden Gelenke sind druckempfindlich

Die Steifheit am Morgen dauert 45 Minuten oder mehr

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren beträgt 28 mm pro h oder mehr

40 ii. Patienten, die bereits erfolglos mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Wirkstoffen und mit Wirkstoffen der zweiten Linie behandelt worden sind

Ausschlusskriterien:

45 a. Krankheitsprogressionsstufe IV

b. Funktionskapazitätsklasse IV

c. Thrombozytopenie und/oder Leukopenie

d. Vergangene oder gegenwärtige Malignität

e. Chronische Lebererkrankung und/oder signifikante Nierenerkrankung

f. Diabetespatienten

50 g. Patienten, die in den vor Beginn des Versuchs liegenden vier Wochen eine intraartikuläre Injektion von Steroiden erhalten haben

h. Patienten, die vor weniger als 6 Monaten mit Arzneimitteln der ersten Linie behandelt worden sind

i. Patienten, die gegenwärtig orale Steroide in Dosen von über 10 mg pro Tag oder während weniger als vier Wochen vor Beginn dieses Versuchs erhalten haben

55 j. Gleichzeitige Verabreichung von Gold, D-Penicillamin, Wirkstoffen gegen Malaria oder Cytotoxinen

Die sich zur Verfügung stellenden und auswählbaren Patienten haben eine Grundlinienbeurteilung. An der Grundlinie und bei der Beendigung des Versuchs wird eine Prüfung ihrer Krankheitsgeschichte und ihres physikalischen Zustands vorgenommen. Rheumatologische Prüfungen werden an der Grundlinie, monatlich und bei der Beendigung des Versuchs vom gleichen Beobachter und zu einer ähnlichen Zeit an jedem Tag zur Vermeidung täglicher Schwankungen bei den Messungen in folgender Weise durchgeführt:

65 Beurteilung der Weichheit der Gelenke unter Anwendung des modifizierten Ritchie Articular Index (Klinkhoff et al., J. Rheumatol. 15 (3), Seiten 492 bis 494 (1986)), welche vorzugsweise am Nachmittag durchgeführt wird

Globale Beurteilung des Patienten

Beurteilung der Schmerzen

Globale klinische Beurteilung der Aktivität der Erkrankung

5 Messung des Funktionszustandes durch Verabreichung von Mactar (P. Tugwell et al., J. Rheumatol. 14 (3), Seiten 446 bis 451 (1987)) und durch die Befragung zur Einschätzung der Gesundheit (J.F. Fries, Arthritis Rheum. 23, Seiten 137 bis 144 (1980))

Beurteilung der Steifheit am Morgen

Wöchentliche Aufzeichnungen des Patienten

10 Die beobachteten Unterschiede zwischen der Grundlinie und der anschliessenden Bewertung werden unter Anwendung geeigneter Statistiken für gepaarte Daten von Mittelwerten und Verhältnissen analysiert.

Im Verlauf des Versuchs erhalten die Patienten eine Verbindung der Erfindung, beispielsweise eine Verbindung der Formeln IVa oder IVc, in einer subkutanen Dosis von etwa 50 bis etwa 500 µg oder in einer peroralen Dosis von etwa 0,1 bis etwa 10 mg pro Tag, welche auf einmal oder in unterteilten Dosen verabreicht wird.

15 Patienten, die eine Verbindung der Erfindung in den oben angegebenen Dosen erhalten, beispielsweise in einer subkutan gegebenen Tagesdosis von 100 bis 450 µg einer Verbindung der Formel IVa, weisen nach der 6 Monate langen Behandlungsdauer eine Verbesserung ihres Zustands auf.

20 Vergleichbare Ergebnisse dürften sich auch bei Versuchen erhalten lassen, die im Zusammenhang mit anderen Krankheiten und Zuständen der oben beschriebenen Art, beispielsweise von Osteoarthritis und dergleichen, unter Verwendung von Verbindungen der Erfindung, insbesondere von Verbindungen der Formel IVa oder IVc, bei gleicher oder vergleichbarer Dosierungshöhe wie oben durchgeführt werden.

25 Die Verbindungen der Erfindung, beispielsweise die Verbindung der Formel IVa, werden beispielsweise parenteral, wie subkutan, oder oral verabreicht. Die geeignete Wirkstoffdosis ist abhängig von beispielsweise dem angewandten Somatostatinanalogon, dem jeweiligen Empfänger, der Art der Verabreichung und der Stärke des zu behandelnden Zustands. Die hierfür geeigneten Wirkstoffdosen können im Bereich der Dosen liegen, die zur Behandlung gastroenteropankreatischer Endokrintumore (GI), wie von Vipom, oder von Akromegalie, verwendet werden, und bis zu etwa dem 10fachen dieser Dosen reichen.

30 Zur Behandlung von GI-Tumoren wird die Verbindung der Formel IVa beispielsweise zu Beginn durch subkutane Injektion von 0,05 mg Wirkstoff einmal oder zweimal pro Tag angewandt. Die Dosis kann auf 0,2 mg Wirkstoff erhöht werden, welche dreimal täglich gegeben werden. Zur Behandlung von Akromegalie können beispielsweise täglich Wirkstoffdosen von 100 bis 300 µg subkutan verabreicht werden. Die Verbindung der Formel IVa wird in einer Menge von wenigstens bis zu 1 mg getragen.

35 Die Verbindung der Formel IVa wird in einer Tagesdosis von im allgemeinen 0,025 mg bis 1 mg, und vorzugsweise von 0,1 bis 1 mg, angewandt, wobei die Verabreichung zweckmässigerweise in unterteilten Dosen bis zu viermal täglich oder in einer Form erfolgt, die eine anhaltende Freigabe des Wirkstoffs ermöglicht. Die Verbindungen der Erfindung können nach jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, und zwar insbesondere enteral, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln, oder vorzugsweise parenteral, beispielsweise in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen, wie subkutan, intramuskulär oder intraartikulär. Die Verbindung der Formel IVa wird vorzugsweise parenteral in Form einer injizierbaren Formulierung verabfolgt, die beispielsweise auf Milchsäure beruht. Die Verbindung der Formel IVa ist die bevorzugte Verbindung. Sie wird zweckmässigerweise in einer Tagesdosis von 50 µg bis 1 mg subkutan verabreicht. Die Verbindung der Formel IVc (nämlich Octreotid mit einem Zuckerrest) wird vorzugsweise in einer oralen Form, beispielsweise in einer peroralen Dosis von 2 µg bis 20 mg und vorzugsweise in einer peroralen Dosis von 300 µg bis 5000 µg, verabreicht. Orale Einheitsdosierungen können beispielsweise etwa 0,5 µg bis etwa 10 mg der Verbindung der Formel IVc enthalten.

50 Werden die Verbindungen der Erfindung in Kombination mit einem Dopaminagonisten als Adjuvans zur Behandlung von speziellen Krankheiten oder Zuständen der oben angegebenen Art verabreicht, dann können solche Dopaminagonisten beispielsweise in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes, wie eines Hydrochlorids, Maleats oder Mesylats, angewandt werden. Der bevorzugte Dopaminagonist ist Bromkryptin, welches vorzugsweise als Mesylat eingesetzt wird.

55 Die Wirkung einer kombinierten Verabreichung einer Verbindung der Erfindung und eines Dopaminagonisten kann durch übliche pharmakologische Prüfmethoden gezeigt werden, beispielsweise durch Versuche mit arthritischen Ratten (adjuvante Arthritis) im Vergleich zu Tieren, die lediglich Plazebo erhalten, über eine Behandlungsdauer von 14 Tagen. Bei einem solchen Versuch kann der Dopaminagonist, wie Bromkryptin, in einer mikroeingekapselten Form, wie in einer einzelnen intramuskulären Dosis von 25 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht, verabreicht werden, durch welche sich eine anhaltende Freigabe des Wirkstoffs während 14 Tagen ergibt. Hierzu kann die Verbindung der Erfindung beispielsweise durch subkutane Implantation kontinuierlicher osmotischer Pumpen verabfolgt werden, welche den Wirkstoff während 14 Tagen in Mengen von 5 µg pro kg und Stunde freisetzen.

60 Die Dosen für eine gleichzeitige Verabreichung eines Dopaminagonisten hängen natürlich ab von der Art des angewandten Agonisten, dem zu behandelnden Zustand, dem gewünschten therapeutischen Ef-

fekt usw. Der Dopaminagonist kann in Tagesdosen verabreicht werden, wie sie auch zur Erniedrigung von Prolactinspiegeln angewandt werden. Bromkryptin wird beispielsweise in einer peroralen Tagesdosis von 5 mg zweimal pro Tag verabfolgt.

Zusammensetzungen, welche erfindungsgemäss angewandt werden können, können beispielsweise hergestellt werden, indem eine Verbindung der Erfindung innig mit den jeweiligen pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern vermischt und das erhaltene Gemisch dann zu einer Formulierung oder Darreichungsform verarbeitet wird, die eine bequeme Verabfolgung ermöglicht.

Die Herstellung von erfindungsgemässen Zusammensetzungen wird im folgenden weiter erläutert. Die darin enthaltenen Konzentrationsangaben beziehen sich jeweils auf 1 ml.

1. Ampullen

A.	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4
Octreotid*	0,05 mg	0,1 mg	0,2 mg	0,5 mg
Mannit	45,0 mg	45,0 mg	45,0 mg	45,0 mg
Milchsäure (88%)	3,4 mg	3,4 mg	3,4 mg	3,4 mg
Natriumhydrogencarbonat	bis auf pH 4,2			
Wasser (injektionsrein)	bis auf 1 ml			
Kohlendioxid	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

B.	Beispiel 5
Octreotid*	0,2 mg
NaCl	7,5 mg
Milchsäure (88%)	3,4 mg
Natriumhydrogencarbonat	bis auf pH 4,2
Wasser (injektionsrein)	bis auf 1 ml
Kohlendioxid	Q.S.

2. Fläschchen

	Beispiel 6
Octreotid*	0,2 mg
Mannit	45,0 mg
Milchsäure (88%)	3,4 mg
Phenol	5,0 mg
Natriumhydrogencarbonat	bis auf pH 4,2
Wasser (injektionsrein)	bis auf 1 ml
Kohlendioxid	Q.S.

* Als Acetat mit einem Peptidgehalt von 87 Prozent

Die Zusammensetzungen werden durch übliche Techniken hergestellt, wie in Ansätzen von 50 l zur Bildung von etwa 43000 Ampullen mit jeweils 1 ml oder zur Bildung von 8400 Fläschchen unter Begasung mit Kohlendioxid. Die Zusammensetzungen werden filtriert (beispielsweise durch Filter mit Porenweiten von 0,2 µm bei einem Druck von 0,5 bar) und unter aseptischen Bedingungen in die Ampullen oder Fläschchen abgefüllt.

Die Verbindungen der Erfindung werden gut in Dosen vertragen, die erfindungsgemäss anzuwenden sind. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Erfindung zeigen ein gleiches oder ähnliches Ausmass an Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit wie die freien Verbindungen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Somatostatinanalogen oder eines Somatostatinderivats in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes, das ein geradkettiges oder cyclisches, vom natürlichen Somatostatin abgeleitetes, Polypeptid mit qualitativ ähnlichem Effekt wie das

CH 680 924 A5

nicht modifizierte Somatostatin ist, zur Herstellung von Arzneimitteln gegen degenerative und inflammatorische Prozesse in Knochengewebe oder Knorpelgewebe.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln gegen arthritische Zustände oder Krankheiten.

5 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln gegen Arthritis.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln gegen rheumatoide Arthritis.

5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln gegen Osteoarthritis.

10 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinanaloge oder Somatostatinderivat eine Verbindung der folgenden Formeln I, II oder III ist

15

20

25

30

35

40

45

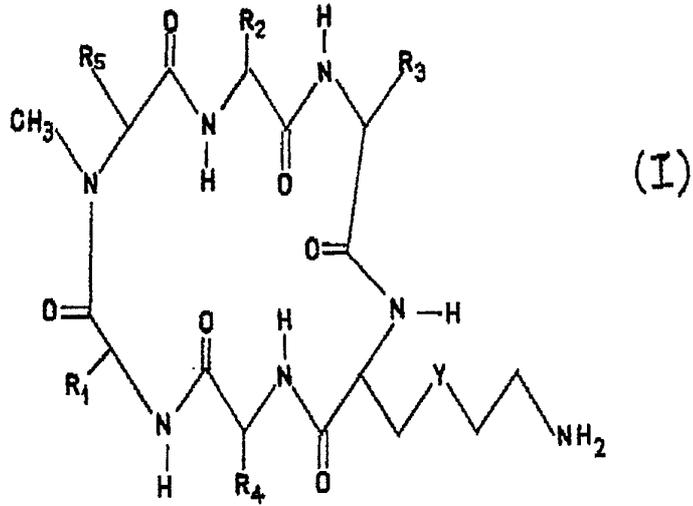
50

55

60

65

5

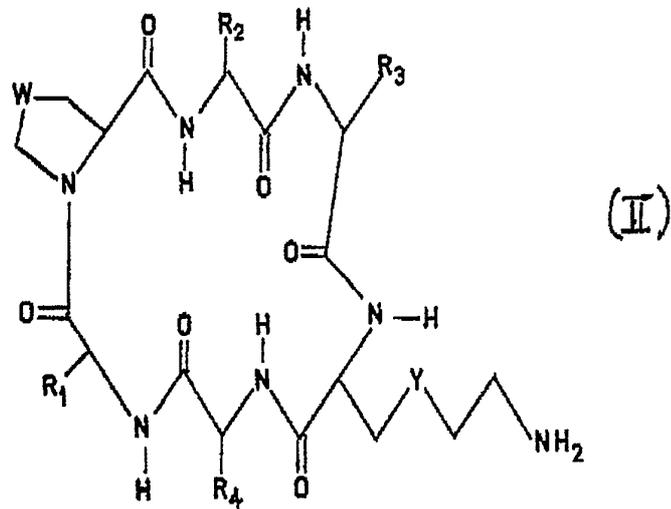


10

15

20

25

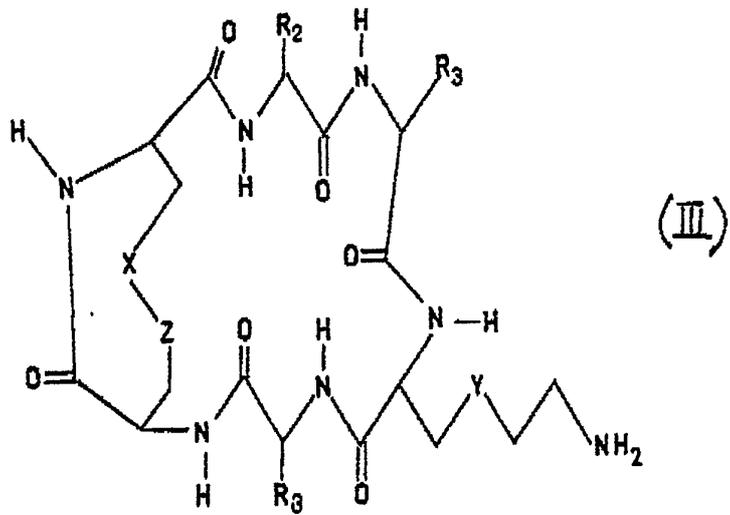


30

35

40

45



50

55

60

65

worin

W für S oder (CH₂)_s steht, wobei s 0, 1 oder 2 ist,

eine der Brücken X und Z für S steht und die andere S oder CH₂ ist,

Y für S oder (CH₂)_t steht, wobei t 0, 1 oder 2 ist,

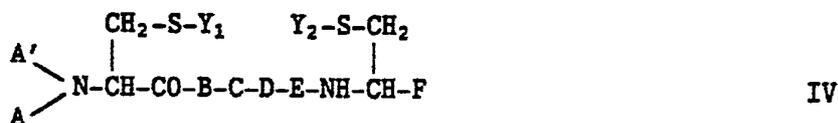
5 jeder der Substituenten R₁ und R₂ unabhängig vom anderen C₁-C₅-Alkyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, das einfach oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist, oder substituiertes C₁-C₅-Alkyl bedeutet, das durch einen fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen heterocyclischen Ring substituiert ist,

10 R₃ für 3-Indolylmethyl steht, welches entweder unsubstituiert oder durch C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy oder Halogen substituiert ist,

R₄ für C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Hydroxyalkyl, Benzyl, Carboxy-(C₁-C₅-alkyl), Amino-(C₁-C₅-alkyl) oder substituiertes Benzyl steht, das durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist,

15 R₅ für C₁-C₅-Alkyl, Benzyl oder substituiertes Benzyl steht, das durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder C₁-C₅-Alkoxy substituiert ist, oder dass das Somatostatinanaloge oder Somatostatinderivat eine Verbindung der folgenden Formel IV ist

20



25

worin

A für C₁-C₁₂-Alkyl, C₇-C₁₀-Phenylalkyl oder eine Gruppe der Formel RCO- steht, wobei

(i) R Wasserstoff, C₁-C₁₁-Alkyl, Phenyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl ist oder

(ii) RCO-

30 (a) einen L-Phenylalaninrest oder D-Phenylalaninrest bedeutet, der gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy ringsubstituiert ist,

(b) den Rest einer natürlichen oder synthetischen α-Aminosäure, bei dem es sich um keinen Rest der oben unter (a) definierten Art handelt, oder einer entsprechenden D-Aminosäure darstellt oder

(c) ein Dipeptidrest ist, in welchem die einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden und aus den oben unter (a) und/oder (b) definierten Resten ausgewählt sind,

35 wobei die α-Aminogruppe der Aminosäurereste (a) und (b) und die N-terminale Aminogruppe der Dipeptidreste (c) gegebenenfalls durch C₁-C₁₂-Alkyl monosubstituiert oder disubstituiert ist,

A' Wasserstoff oder, falls A für C₁-C₁₂-Alkyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl steht, auch C₁-C₁₂-Alkyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl bedeutet,

40

Y₁ und Y₂ zusammen eine direkte Bindung sind oder Y₁ und Y₂ jeweils unabhängig Wasserstoff oder Reste der folgenden Formeln (1) bis (5) bedeuten

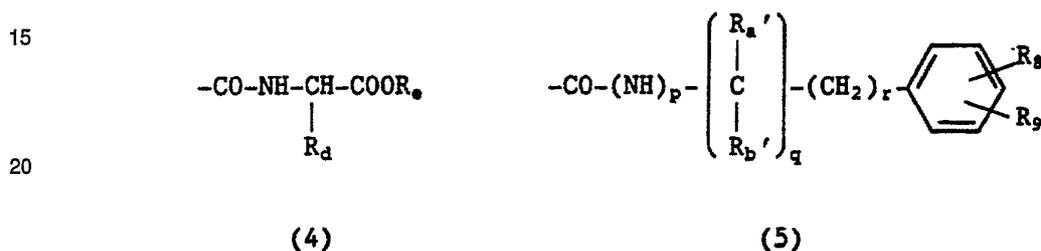
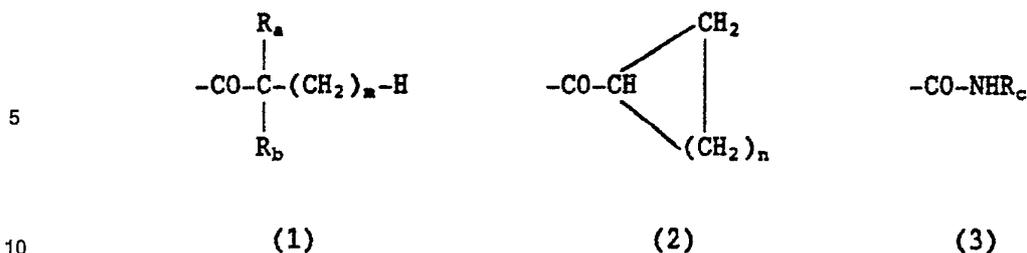
45

50

55

60

65



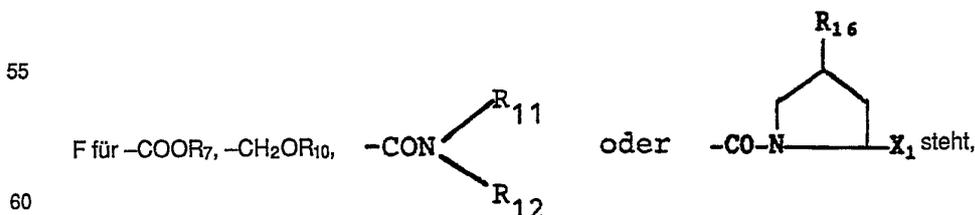
25 worin
 R_a Methyl oder Ethyl ist,
 R_b Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
 m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, 25 n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,
 R_c für (C₁-C₆)-Alkyl steht,
 30 R_d ein an das α-Kohlenstoffatom einer natürlichen oder synthetischen α-Aminosäure (unter Einschluss von Wasserstoff) gebundenen Substituenten darstellt,
 R_e für (C₁-C₅)-Alkyl steht,
 R_a und R_b, unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind,
 35 R₈ und R₉ unabhängig Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₃)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Alkoxy bedeuten,
 p für 0 oder 1 steht,
 q für 0 oder 1 steht, und
 r für 0, 1 oder 2 steht,

40 B für -Phe-, das gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy ringsubstituiert ist, oder 3-(2-Naphthyl)-alanin steht,

C für (L)-Trp- oder (D)-Trp- steht, das gegebenenfalls α-N-methyliert ist und gegebenenfalls durch Halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁-C₃-Alkyl und/oder C₁-C₃-Alkoxy am Benzolring substituiert ist,

45 D für Lys, Lys, das in der Seitenkette O oder S in β-Stellung enthält, γ-F-Lys, δ-F-Lys oder Orn, das gegebenenfalls α-N-methyliert ist, oder einen Rest 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly steht,

50 E für Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile oder einen Aminoisobuttersäurerest oder einen Aminobuttersäurerest steht,



worin
 R₇ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,
 R₁₀ Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren und physiologisch hydrolysierbaren Esters bedeutet,

65

R₁₁ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl darstellt,
 R₁₂ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder eine Gruppe der Formel -CH(R₁₃)-X₁ bedeutet,
 R₁₃ für CH₂OH, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₃-OH oder -CH(CH₃)OH oder für den Substituenten steht, der an
 das α-Kohlenstoffatom einer natürlichen oder synthetischen α-Aminosäure (unter Einschluss von
 Wasserstoff) gebunden ist, und

X₁ eine Gruppe der Formeln -COOR₇, -CH₂OR₁₀ oder $-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_{14} \\ \diagdown \text{R}_{15} \end{array}$ bedeutet, worin

R₇ und R₁₀ die angegebenen Bedeutungen haben,
 R₁₄ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist und
 R₁₅ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder C₇-C₁₀-Phenylalkyl darstellt, und
 R₁₆ Wasserstoff oder Hydroxy ist,

mit der Massgabe, dass R₁₁ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, falls R₁₂ für -CH(R₁₃)-X₁ steht,
 wobei die Reste B, D und E die L-Konfiguration haben und die Reste in den Stellungen 2 und 7 sowie ir-
 gendwelche Reste Y₁ beim Rest der Formel 4 und Y₂ beim Rest der Formel 4 jeweils unabhängig die (L)-
 oder (D)-Konfiguration haben, wobei das jeweilige Somatostatinanaloge oder Somatostatinderivat in frei-
 er Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes vorliegen kann.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatin-
 analoge oder Somatostatinderivat eine Verbindung der Formel IV gemäss Definition von Anspruch 6 ist,
 die an der N-terminalen Aminogruppe einen Zuckerrest enthält.

8. Zusammensetzung als Mittel zur Behandlung von degenerativen und inflammatorischen Prozessen
 in Knochengewebe oder Knorpelgewebe, rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis, dadurch gekenn-
 zeichnet, dass sie ein Somatostatinanaloges oder ein Somatostatinderivat in freier Form oder in Form ei-
 nes pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes, das ein geradkettiges oder cyclisches, vom
 natürlichen Somatostatin abgeleitetes, Polypeptid mit qualitativ ähnlichem Effekt wie das nicht modifizier-
 te Somatostatin ist, enthält.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinanaloge oder
 Somatostatinderivat eine Verbindung nach Anspruch 6 oder 7 ist.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich einen
 Dopaminagonisten enthält.