

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07K 14/655 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813686.9

[45] 授权公告日 2006年8月2日

[11] 授权公告号 CN 1267451C

[22] 申请日 2001.7.30 [21] 申请号 01813686.9

[30] 优先权

[32] 2000.8.1 [33] GB [31] 0018891.2

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008824 2001.7.30

[87] 国际公布 WO2002/010192 英 2002.2.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.30

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·阿尔贝特 W·鲍尔

D·博德默尔 C·布伦斯

I·费尔纳 H·赫尔斯特恩

I·刘易斯 M·迈森巴赫

G·韦克贝克 B·维特费尔特

审查员 韩世炜

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 刘金辉

权利要求书 1 页 说明书 22 页

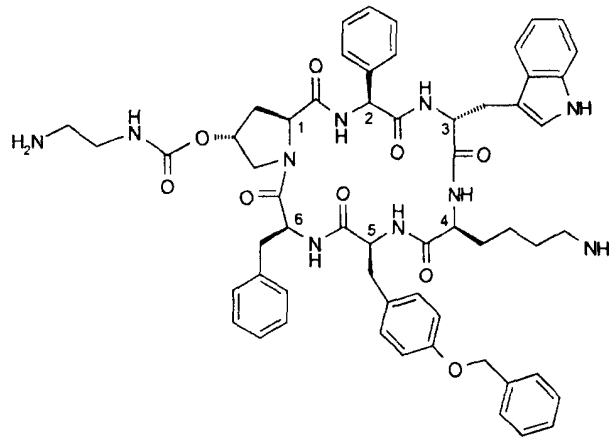
[54] 发明名称

促生长素抑制素类似物

[57] 摘要

本发明提供了环 [{ 4 - (NH₂ - C₂H₄ - NH - CO - O -) Pro } - Phg - DTrp - Lys - Tyr (4 - 苄基) - Phe] , 其可以是保护的形式或是未保护的形式, 或其可药用盐或络合物, 其具有有益的药学特性。

1、下式所示的化合物或其盐或络合物



其中的一个氨基可以是保护的形式或是未保护的形式。

2、权利要求1所述的化合物，其是未保护的盐的形式。

3、权利要求2所述的化合物，为单盐或二盐的形式。

4、权利要求3所述的化合物，为醋酸盐、苯甲酸盐、天冬氨酸盐或双羧酸盐的形式。

5、生产权利要求1所述化合物的方法，该方法包括，将保护了的、与聚合物结合的或未保护形式的直链的肽以能够得到所需化合物的方式进行环合，然后任选地除去保护基并回收所生成的游离或盐形式的所需化合物。

6、权利要求1所述的化合物，其中Pro的侧链氨基与螯合剂偶联，任选地与可检测的元素或放射性治疗的元素络合。

7、一种药物组合物，该组合物含有权利要求1所述的化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用的稀释剂或载体。

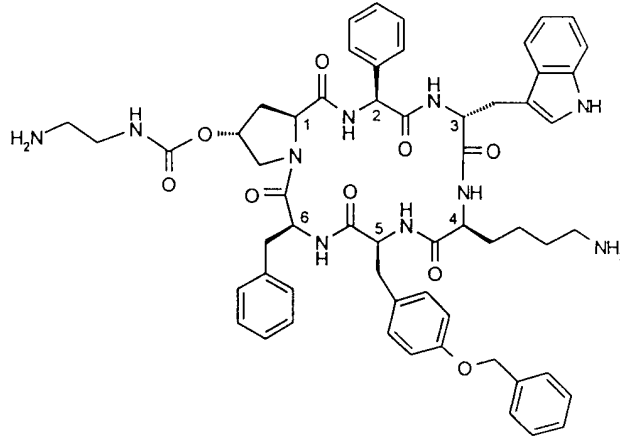
8、权利要求7所述的药物组合物，为缓释形式、局部应用的形式或适于经鼻或口服给药的形式。

9、权利要求7所述的药物组合物，该药物组合物用于和免疫抑制剂、抗炎剂、GH促分泌素受体调节剂、GH受体拮抗剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素分泌增强剂、胰岛素敏化剂、低剂量的胰岛素、具有抗血管生成作用的物质或化疗剂联合应用。

促生长素抑制素类似物

本发明涉及促生长素抑制素肽模拟物、其生产方法以及含有它们的药物制剂。

更具体地讲，本发明提供了下式的化合物



也称为环[$\{4-(\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-})\text{Pro}\}$ -Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]，在本文中称为化合物 A，其非对映异构体及其混合物，其游离的形式、盐或络合物的形式或保护的形式。Phg 表示 $\text{-HN-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$ ，Bzl 表示苄基。

化合物 A 的保护形式与上面的分子相对应，其中至少有一个氨基被保护起来，通过脱保护可以得到化合物 A，优选生理学可除去的形式。适宜的氨基保护基是例如在“Protective Groups in Organic Synthesis”，T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287 中所公开的基团，其内容在此引入作为参考。该类氨基保护基的实例是乙酰基。

当化合物 A 以络合物形式存在时，其一般是在 Pro 的侧链氨基上带有螯合基团并且与可检测的元素或放射性治疗的元素络合的化合物 A。带有螯合基团的化合物 A 在这里被称为偶联的化合物 A。

螯合基团的实例包括例如那些从多氨基多羧酸或酸酐衍生的基团，例如那些从非环状配体例如二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、乙二醇-O,O'-二

(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、N,N'-二(羟基苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸(HBED)和三亚乙基四胺六乙酸(TTHA)衍生的基团、那些从取代的DTPA 例如对-异硫氰酸根合-苄基-DTPA 衍生的基团、那些从大环配体例如 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)和 1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(TETA)或 1,4,7,10-四氮杂环十三烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(TITRA)衍生的基团。

螯合基团可以直接连接在 Pro 的侧链氨基上，或者可以通过一个间隔基连接在其上。适宜的间隔基包括本领域已知的那些，例如在 GB-A-2,225,579 中所公开的那些，例如氨基酸的二价残基，例如 β -Ala 或从 6-氨基-己酸衍生的二价残基。

优选的螯合基团是从 DTPA、DOTA 或 TETA 衍生的基团。首选从 DTPA 或 DOTA 衍生的螯合基团。

可检测的元素指的是在体内诊断技术中能表现出可检测的性质的任何元素，优选金属离子，例如能发出可检测的放射线的金属离子或能影响 NMR 弛豫特性的金属离子。放射性治疗的元素指的是可以发出对所治疗的病症具有有益作用的放射线的任何元素。

适宜的元素包括例如重元素或稀土离子，例如用于 CAT 扫描(计算机控制轴向 X 线断层照相术)中的离子、顺磁离子，例如 Gd^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 和 Cr^{2+} 、荧光金属离子，例如 Eu^{3+} 、以及放射性核素例如放射性镧系元素，特别是发射 γ -射线的放射性核素、发射 β -射线的放射性核素、发射 α -射线的放射性核素、发射 Auger- e^- 的放射性核素或发射正电子的放射性核素，例如 ^{68}Ga 、 ^{18}F 或 ^{86}Y 。

适宜的发射 γ -射线的放射性核素包括诊断技术中所用的那些。该发射 γ -射线的放射性核素有利的具有 1 小时至 40 天、优选 5 小时至 4 天、更优选 12 小时至 3 天的半衰期。其实例有放射性同位素：镓、铟、铊、镱、铕、铽、镨、铈和钐，例如 ^{67}Ga 、 ^{111}In 、 ^{99m}Tc 、 ^{161}Tb 、 ^{169}Yb 、 ^{186}Re 或 ^{177}Lu 。

适宜的发射 β -射线的放射性核素包括放射性治疗中所用的那些，例如 ^{90}Y 、 ^{67}Cu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{169}Er 、 ^{121}Sn 、 ^{127}Te 、 ^{177}Lu 、 ^{143}Pr 、 ^{198}Au 、 ^{109}Pd 、

^{165}Dy 、 ^{142}Pr 或 ^{153}Sm 。

适宜的发射 α -射线的放射性核素是治疗用的那些，例如 ^{211}At 、 ^{212}Bi 或 ^{201}Tl 。

化合物 A 可以以例如游离形式或盐的形式存在。盐包括酸加成盐，例如与无机酸、高分子酸或有机酸形成的盐，例如与盐酸、乙酸、乳酸、天冬氨酸、苯甲酸、琥珀酸或双羟萘酸成的盐。酸加成盐可以以单价或二价盐的形式存在，这取决于向游离碱形式的化合物 A 中加入的是 1 当量还是 2 当量的酸。优选的盐是乳酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐和双羟萘酸盐，包括其单盐或二盐，更优选天冬氨酸二盐和双羟萘酸单盐。

当螯合基团中存在羧酸基团时，偶联的化合物 A 还可以以例如碱金属盐如钠或钾盐或取代或未取代的铵盐的形式存在。

本发明还包括一种生产化合物 A 的方法。其可以用类似于已知方法的方法来生产，例如：

- a) 将保护了的、与聚合物结合的或未保护形式的直链的肽以能够得到化合物 A 的方式进行环合，然后任选地除去保护基，
- b) 为了生产偶联的化合物 A，将螯合基团与保护了的或未保护形式的化合物 A 连接在一起，然后任选地除去保护基，

然后回收所形成的游离形式、盐形式或任选地与可检测的元素或放射性治疗的元素相络合的化合物 A 或偶联的化合物 A。

一般而言，选择哪种氨基酸在 C 末端位置上作为肽链的开始并不是关键，因为直链的肽将被环合，只要直链肽中的氨基酸序列与化合物 A 中的相对应即可。但可能会有一些其它的因素导致一种起始氨基酸比另一种更优选。当化合物 A 是通过固相合成进行制备时，优选通过适宜的连接基将第一个氨基酸连接到树脂、例如可购买到的以聚苯乙烯为基础的树脂上，其中所说的连接基是例如可在温和条件下裂解以使侧链保持完整的连接基，例如 SASRIN 或取代或未取代的基于三苯甲基的连接基，例如 4-(羟基-二苯基-甲基)-苯甲酸，其中的一个苯基可任选地被取代，例如被 Cl 所取代。所需肽链的建立可以通过常规的方法来完成，例如，可以使用其中的末端

氨基被 Fmoc-保护的氨基酸单元，所存在的侧链氨基用不同的氨基保护基例如 Boc 或 CBO 进行保护。优选将直链的肽以能够在 Tyr(4-Bzl)-OH 和 Phe 之间形成键的方式进行环合，例如 Phe-{4-(NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp(R₂)-Lys(ε-NHR₃)-Tyr(4-Bzl)-OH 或其官能衍生物，其中 R₁、R₂ 和 R₃ 分别是氨基保护基。环合步骤 a) 可方便的用已知方法来完成，例如经由叠氮化合物、活泼酯、混合酸酐或碳二亚胺来完成。然后除去保护基，例如通过用三氟乙酸裂解或通过氢化作用除去。

肽的环化也可以直接在固体载体上进行，第一个氨基酸是 N α -和 C-末端保护的形式，并通过一个侧链(例如 Lys 的 ϵ -氨基官能团)或通过骨架固定连接到其上。然后，可以按照标准的固相合成(SPPS)过程来合成直链的序列。在将 C-末端保护基裂解后，将肽按照例如以上的描述环合。然后，将环状的肽从树脂上裂解下来并脱保护。

如果需要的话，存在于 Pro 上的侧链可在肽环合步骤 a) 之前或之后引入到该氨基酸上。因此，作为起始氨基酸或起始的直链肽或环肽的 Pro (其中，在各种情况中的 Pro 均在环上被 OH 取代)可以分别转化成其中 Pro 被 NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-取代的化合物 A 或所需的 Pro 单元或相应的直链肽。

偶联的化合物 A 的络合作用可以通过将偶联的化合物 A 与相应的可以产生可检测的元素或放射性治疗的元素的化合物、例如金属盐、优选水溶性的盐反应来进行。该反应可以按照与已知方法类似的方法来完成，例如在 Perrin, *Organic Ligand, Chemical Data Series 22*. NY Pergamon Press (1982) 中所公开的方法；在 Krejcarit 和 Tucker, *Biophys. Biochem. Res. Com.* 77: 581 (1977) 以及 Wagner 和 Welch, *J. Nucl. Med.* 20: 428(1979) 中所公开的方法。

用下面的实施例来说明本发明。所有的温度都是℃。

缩写:

AcOH	=乙酸
Boc	=叔丁氧基羰基
Bzl	=苄基
CBO	=苄氧羰基
DIPCI	=N,N'-二异丙基碳二亚胺
DIPEA	=二异丙基乙基胺
DMF	=二甲基甲酰胺
DPPA	=二苯基磷酰基叠氮化物
Fmoc	=苝基甲氧羰基
HOBT	=1-羟基苯并三唑
Osu	=N-羧基琥珀酰亚胺
TFA	=三氟乙酸
THF	=四氢呋喃

实施例 1:

环[{{4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]

a) Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH 的合成

在室温下, 将L-羧基脯氨酸甲酯盐酸盐与Fmoc-Osu在1.0N碳酸钠水溶液/THF中进行反应。在反应完成后, 通过沉淀将Fmoc-Pro(4-OH)-OMe分离出来。然后将Fmoc-Pro(4-OH)-OMe滴加到三光气(0.6当量)的THF溶液中得到氯甲酸酯中间体。1小时后, 向其中加入二甲基氨基吡啶(1.0当量)和N-Boc-二氨基乙烷(6.0当量)并将反应液在室温下进行搅拌。反应结束后, 真空蒸除溶剂, 将所得Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OMe用乙酸乙酯/0.1M HCl的两相体系进行萃取得到粗产物(MH⁺ = 554), 将其用乙酸乙酯结晶进行纯化。然后通过和二噁烷/水中用1N NaOH处理将该甲酯裂解成游离酸, 并将产物Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH在硅胶上进行纯化, [(M+Na)]⁺=562)。

b) H-Phe-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-Phg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(Bzl)-OH

用可购买到的 Fmoc-Tyr(Bzl)-O-CH₂-Ph(3-OCH₃)-O-CH₂-聚苯乙烯树脂(SASRIN-树脂, 2.4mM)作为起始材料并进行由 N α -脱保护(吡啶/DMF, 2:8)、用 DMF 反复洗涤和偶联(DIPCI: 4.8 mM/HOBT: 6mM, DMF)的重复循环所组成的标准方案。将如下氨基酸衍生物按次序进行偶联: Fmoc-Lys(Boc)-OH 、 Fmoc-DTrp(Boc)-OH 、 Fmoc-Phg-OH 、 Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH、Fmoc-Phe-OH。连续或重复进行偶联(2 当量氨基酸)直至完成, 即直至通过阴性‘Kaiser’茚三酮试验检测时残留的氨基完全消失。在将完全组装成的被保护的直链肽从其树脂载体上裂解下来之前, 将该 N α -Fmoc 保护基从最后的残基上除去。

c) H-Phe-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-Phg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(Bzl)-OH

在用 CH₂Cl₂ 进行洗涤后, 将该肽-树脂转移到柱子上或搅拌的抽滤器中, 然后通过用 2% TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液短时间处理 1 小时将该肽片段裂解并洗脱下来。将洗脱液立即用饱和 NaHCO₃ 溶液中和。分离有机溶液并蒸发, 该侧链被保护的前体(MH⁺ = 1366)不经进一步的纯化直接进行环合。

d) 环 [-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe-], 三氟乙酸盐

将上述直链片段溶于 DMF (4mM)中, 冷却至-5℃并用 2 当量的 DIPEA 进行处理, 然后用 1.5 当量的 DPPA 进行处理并在 0-4℃下搅拌直至反应完成。在真空下将溶剂几乎完全除去; 将浓缩物用乙酸乙酯稀释, 用 NaHCO₃、水进行洗涤, 干燥然后真空蒸发。

为了进行脱保护, 将残余物在 0℃下溶解于 95:5 的 TFA/H₂O (约 50mM) 中, 并在冷却下搅拌 30 分钟。然后将该产物用含有约 10 当量 HCl 的乙醚进行沉淀, 过滤, 用乙醚洗涤并干燥。为了使剩余的吡啶-N-氨基 carbaminic acid 完全分解, 将该产物溶于 5% 的 AcOH 中并在 15 小时后在约 5℃下冷冻干燥。在 C-18 10 μ m STAGROMA 柱(5-25 cm)上进行制备型 RP-HPLC,

用 0.5% TFA 至 0.5% TFA 的 70% 乙腈溶液进行梯度洗脱。合并含有纯的标题化合物的级分，用水稀释然后将其冷冻干燥。将该冷冻干燥物溶于水中，然后用 10% 的 Na_2CO_3 水溶液进行沉淀。滤出固体游离碱，用水洗涤并在真空中在室温下进行干燥。将所得的白色粉末直接用于形成不同的盐。

实施例 2:

盐形式的环[{4-($\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]

a. 醋酸盐

转化成醋酸盐的形式是用离子交换树脂(例如 AG 3-X4)来进行的。MS (ESI): m/z 524.5 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42^\circ$, 在 95% 的 AcOH 中, $c=0.26$ 。

b. 天冬氨酸盐

转化成单-或二-天冬氨酸盐是通过将 1 当量实施例 1 的化合物与 1 或 2 当量天冬氨酸在乙腈/水 1:3 的混合物中进行反应来完成的。将所得的混合物冷冻并将其冻干。

二-天冬氨酸盐还可以通过将实施例 1 的化合物溶解于 4: 1 的水/乙腈中, 过滤, 将其上样到离子交换树脂例如 BioRad AG4X4 柱上然后用 4: 1 的水/乙腈洗脱来进行。将洗脱液浓缩, 冷冻并将其冻干。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.5^\circ$, 在甲醇中, $c= 2.5\text{mg/ml}$ 。

c. 苯甲酸盐

转化成苯甲酸盐可以通过将实施例 1 的化合物和 2 当量的苯甲酸一起溶解于 1: 2 的乙腈/水混合物中来完成。将所得混合物冷冻并将其冻干。

d. 双羟萘酸盐

将 1 当量实施例 1 的化合物和 1 当量双羟萘酸一起溶解于 2: 2: 1 的乙腈/THF/水的混合物中。将所得的混合物冷冻并将其冻干。

实施例 3:

环[{4-(DOTA-NH-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe
a)环[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys(Cbo)-Tyr(Bzl)-Phe-],
三氟乙酸盐

该化合物按照与合成[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys
(Cbo)-Tyr(Bzl)-Phe-], 三氟乙酸盐的方法相同的方法合成, 只是用 Fmoc-
Lys(Cbo)-OH 替代其中的 Fmoc-Lys(Boc)-OH。

b)将 400mg 可购买到的 DOTA x 2H₂O (SYMAFEX-法国)溶于 20ml 水
中。在向其中加入 20ml DMF 后, 将 170mg 环[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-
NH₂)-Phg-DTrp-Lys(CBO)-Tyr(Bzl)-Phe-]和 190mg DCCI 以及 60mg N-
羟基琥珀酰亚胺一起加入其中。将所得的混悬液在室温下保持 72 小时。过
滤后, 减压蒸除溶剂并将剩余的粗品在硅胶上进行纯化(用 DCM/MeOH/
HOAc_{50%} 8/2/0.25→7/3/1 作为流动相)。

c)为了进行脱保护, 将上述 DOTA-偶联物用 5ml 三氟乙酸/茴香硫醚(9/1)
在室温下处理 2 小时。将该溶液倒入到 100ml 乙醚 + 5ml 3N HCl/乙醚的混
合物中, 然后将形成的沉淀通过过滤分离出来。用 DCM/MeOH/HOAc_{50%}
7/4/2→7/5/4 作为流动相在硅胶上进行纯化。用 0.1% TFA 至 0.1% TFA 的
90% CH₃CN 溶液的梯度在 RP₁₈-HPLC 柱(Spherisorb 250 x 4.6mm)上完成
脱盐步骤后, 得到分析纯的终产物。MH⁺:1434.7。

游离形式的化合物 A 或可药用盐和络合物形式的化合物 A 在体外和体
内试验中表现出有价值的药理学性质, 因此表明可用于治疗。

更具体地讲, 化合物 A 对于人促生长素抑制素受体(hsst)、特别是 hsst1、
hsst2、hsst3 和 hsst5 表现出值得注意的结合特性。已经对 5 种促生长素抑
制素受体亚型(sst1、sst2、sst3、sst4 和 sst5)进行了克隆和鉴定。Y. Yamada
等人在 Proc. Nat. Acad. Sci., 89, 251-255 (1992)中公开了 hsst1、hsst2 和

hsst3 以及它们的序列。L. Rohrer 等人在 *Proc. Acad. Sci.*, **90**, 4196-4200 (1993) 中公开了 hsst4 及其序列。R. Panetta 等人在 *Mol. Pharmacol.* **45**, 417-427, 1993 中公开了 hsst5 及其序列。

结合试验可以用如下所公开的方法, 用得自选择性和稳定表达 hsst1、hsst2、hsst3、hsst4 或 hsst5 的细胞系例如 CHO 或 COS 细胞的膜来进行。

膜是根据已知的方法制备的, 例如 C. Bruns 等人在 *Biochem. J.*, 1990, **65**, 第 39-44 页中所公开的方法。将用稳定表达 hsst1 或 hsst2 或 hsst3 或 hsst4 或 hsst5 的 hsst 选择性细胞系、例如 CHO 或 COS 细胞所制备的膜在 22°C 下, 用浓度递增的 [¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 在含有 0.5% BSA 的 10mmol/l HEPES 缓冲液 (pH 7.6) 中以 300μl 的总体积一式三份的进行培养。通过快速过滤来终止培养, 将过滤器在计数器中进行计数。特异性结合等于总结合减去在存在 1μmol/l 促生长素抑制素-14 的情况下的非特异性结合。该实验是一式三份的进行的。亲和性常数 (K_D) 和结合位点的数目是用适宜的统计学和作图程序来计算的。

化合物 A 在上述结合试验中对 hsst1、hsst2、hsst3 和/或 hsst5 的 IC₅₀ 值在纳摩尔的范围内, 优选 0.1 至 10nM 的 IC₅₀ 值 (IC₅₀ = 在用 [¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 作为 hsst1-5 特异性放射性配体的竞争性结合试验中产生半数最大抑制作用时的浓度)。

IC₅₀

	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
化合物 A	9.3nM±0.1	1.0nM±0.1	1.5nM±0.3	>100nM	0.16nM±0.1

化合物 A 还能与促生长激素分泌激素受体相结合。G. Muccioli 等人, *J. Endocrinol.* 1998, **157**, 99-106, H. Ong 等人, *Endocrinology* 1998, **139**, 432-435 和 R.G. Smith 等人, *Horm. Res.*, 1999, **3**, 1-8 公开了这些受体。对于这些受体的结合试验可以按照在 *J. Endocrinol. Invest.* **24**: RC1-RC3, 2001 中所公开的方法来进行。在该试验中, 化合物 A 可以置换 ¹²⁵I-Tyr-Ala-

海沙瑞林(hexarelin)。因此, 化合物 A 可用于调节促生长激素分泌激素受体的活性, 例如表现出可能在体重增加或代谢调节方面有作用。

此外, 化合物 A 还表现出 GH-释放抑制活性, 这可以通过在体外试验中所表现出的抑制 GH 从所培养的脑垂体细胞中的释放来证实。例如, 将成年雄性大鼠的前部脑垂体腺切成小片并用 20mM HEPES 缓冲液中的 0.1%胰蛋白酶将其分散。将分散了的细胞在补充了 5%胎牛血清、5%马血清、1 mM NaHCO₃、2.5 nM 地塞米松、2.5mg/ml 胰岛素和 20 U/ml 青霉素/链霉素的 MEM(Gibco)中培养四天。在进行试验的当天将所粘附的细胞用经 20mM HEPES 缓冲并用补充了 5mM 葡萄糖和 0.2%BSA 的 Krebs-Ringer 培养液洗涤两次。随后, 将该细胞在存在 3×10^{-10} M 生长激素释放因子的条件下与化合物 A 一起培养 3 小时。通过 RIA 来测定释放到培养基中的生长激素的量。在该试验中, 化合物 A 具有 0.4nM 的 IC₅₀ 值。

化合物能抑制大鼠体内生长激素(GH)的释放。将化合物 A 皮下给药于麻醉的大鼠。在将该化合物给药后 1 小时断头并收集血样。根据给药后 6 小时对基础 GH 分泌的抑制作用来估测作用的持续时间。在给药后 1 小时和 6 小时用 RIA 来测定激素水平。通过作图(log-probit)来测定各实验对激素分泌的抑制作用的 ID₅₀ 值并将所得的值进行对数平均。在该体内模型中, 化合物 A 能显著抑制生长激素的释放并具有长期的持续作用(平均基准 ID₅₀ = 5.5µg/kg 皮下给药 6 h)。在测定对胰岛素的作用的类似试验中, 化合物 A 能抑制胰岛素分泌。

对 GH 具有强而有效的抑制作用还可以在猴子的研究中得到证实。此外, 用糖尿病猴进行的代谢研究证明了化合物 A 具有有效的抗糖尿病/胰岛素-敏化作用。

此外, 正如在用雄性大鼠所进行的标准试验中所表现出的那样, 化合物 A 抑制了体内的 IGF-1 血浆水平。简要的说, 将化合物 A 通过皮下植入的渗透泵对 Lewis 品种的雄性大鼠进行给药。用例如异氟烷进行短期麻醉, 通过从眼球后血管取血来收集血样。在该试验中, 化合物 A 能显著降低 IGF-1 的血浆水平并具有长期持续的作用: 例如, 在用 10 µg/kg/h 的化合

物 A 治疗 14 天后可观察到高于 60% 的抑制作用。更具体地讲, 接受了主动脉或肾同种移植的大鼠在进行了用化合物 A 以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的剂量连续输注长达 126 天的连续治疗后未观察到任何脱逸现象, 这种治疗能显著并且持续地降低 IGF-1 的血浆水平。

因此, 化合物 A 能用于预防或治疗其病因包括或与 GH 过度分泌和/或 IGF-1 过高有关的疾病, 例如可用于治疗肢端肥大症以及 I 型或 II 型糖尿病, 尤其是其并发症, 例如血管病、糖尿病增生性视网膜病、糖尿病斑性水肿、肾病、神经病和黎明现象、以及其它与胰岛素或高血糖素释放有关的代谢障碍, 例如肥胖, 例如病态肥胖或下丘脑或胰岛素过多性肥胖。化合物 A 还可用于治疗肠皮肤瘻和胰管皮肤瘻、过敏性肠综合征、炎症性疾病, 例如 Grave 病、炎性肠病、牛皮癣或类风湿性关节炎、多囊肾病、倾倒综合征、水泻综合征、与 AIDS 有关的腹泻、化疗引起的腹泻、急性或慢性胰腺炎和分泌胃肠激素的肿瘤(例如 GEP 肿瘤, 例如胰腺瘤、高血糖素瘤、胰岛瘤、良性肿瘤等)、淋巴细胞恶性肿瘤, 例如淋巴瘤或白血病、肝细胞癌和胃肠道出血, 例如静脉曲张性食管出血。

化合物 A 还可用于治疗促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤, 例如带有 *hsst1*、*hsst2*、*hsst3* 和/或 *hsst5* 的肿瘤, 这可以在用带有该类促生长素抑制素受体的各种癌细胞系进行的增殖试验中证实。

AR42J 大鼠的胰腺肿瘤细胞系是得自重氮丝氨酸诱导的外分泌胰腺肿瘤(Jessop 和 Hay, 1980)。使不含支原体属细胞的培养物在补充了 10% 胎牛血清(FCS)的 DMEM 中, 在 5% CO_2 的条件下进行繁殖。细胞在不含抗生素或杀真菌剂的条件下进行生长。将亚融合的 AR42J 细胞用胰蛋白酶进行处理, 用 DMEM + 2.5% FCS 进行稀释并将其接种于未覆盖的 96-孔平板中。在 48 小时的培养期后(0 天), 通过用库而特计数器进行细胞计数和通过 SRB 比色测定来测定各对照平板中的细胞数目。然后使该细胞与各种浓度的化合物 A 接触 2 至 5 天, 然后进行计数。在这些条件下, 在 10^{-12} 至 10^{-6} M 的浓度范围内化合物 A 可以抑制肿瘤细胞的繁殖。

体内肿瘤生长研究

将重 19-22 g 的雌性裸鼠按每组 5 只动物进行分组并使之自由进水和进食不含病原体的啮齿动物食物。皮下肿瘤是用所培养的 AR42J 细胞来进行诱导的。在进行肿瘤细胞接种 2-4 天后开始进行治疗, 将化合物 A 以连续输注的形式进行给药, 例如以 10 至 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 的速度进行给药。用卡钳来测定肿瘤的大小。统计学计算采用学生氏 t 检验。在该试验中, 与生理盐水对照组相比, 化合物 A 在第 11 天时对肿瘤生长的抑制作用为 51%。

因此, 化合物 A 可用于治疗恶性细胞增殖性疾病, 例如癌, 特别是带有促生长素抑制素受体型的肿瘤, 化合物 A 对该类受体具有结合亲和力, 例如在下文中关于络合物形式的偶联的化合物 A 所描述的。

正如在标准试验, 例如在裸鼠试验中所表现出来的那样, 化合物 A 还具有抑制血管生成的作用。简要地说, 将肿瘤细胞(1ml 中 0.1 至 10×10^6 个) (SiHa 细胞和 MDA MB-231 细胞, 其是按照 Angiogenesis (R. Steiner, P.B.Weisz 和 R. Langer 编, 1992, 瑞士)中所公开的方法制备的)皮内接种。通常在每只小鼠两处中腹部的位置上进行注射, 该位置远离主要的腹部皮肤血管以使背景血管计数较低。将对照组给予 0.1ml 在 PBS 中的 0.02 % 的台盼蓝。在注射后 10 天, 通过吸入 CO_2 来处死进行了麻醉的小鼠。将皮肤固定在一个塑料环上(直径 40mm), 用倒置显微镜(Zeiss IM)以 12.5 和 25 倍的放大率进行评估。为了对血管生成进行测定, 对血管进行照相, 对直接与肿瘤相连的那些血管进行计数。在对照动物中, 对那些在注射部位周围与所定义的区域相连的血管进行计数。该区域相当于皮肤肿瘤的平均面积。后者是通过使用卡钳, 根据公式 $3.14 \times r^2$ 来进行测定的。在肿瘤接种的当天或在 3 天后将化合物 A 皮下给药。将对照动物用赋形剂进行处理。在这一试验中, 当以例如 0.01 至 $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量皮下给药时, 化合物 A 抑制了血管生成。

因此, 化合物 A 可用于预防或治疗血管生成、如上面所述的炎症病症, 包括炎症眼病、斑性水肿, 例如囊样斑性水肿、自发性囊样斑性水肿、与年龄有关的渗出性黄斑变性、与脉络膜新血管生成有关的病症以及增生性视网膜病。

正如下面的试验所表现出的那样，化合物 A 还具有抑制平滑肌细胞增殖和迁移的作用。

慢性同种移植物排斥反应

将雄性 DA (RT1^a)大鼠的肾正位移植到雄性 Lewis(RT1^l)接受者体内。总共有 24 只动物接受了移植。从移植当天开始，将所有的动物以 7.5mg/kg/天的剂量口服环孢菌素 A 来处理 14 天，以防止急性的细胞排斥反应。不进行对侧的肾切除术。用不同剂量的化合物 A 或安慰剂对各实验组进行处理，每组包含六只动物。从移植后的第 14 天开始，通过输注化合物 A 或接受安慰剂对接受移植的动物进行治疗达 112 天。在移植后的第 14 天，用 MRI 对器官灌注进行测定。在移植后第 53-64 天和实验结束时重复进行这一操作。然后对这些动物进行尸体解剖。在该大鼠肾同种移植模型中，以 10 μ g/kg/h 的剂量给予化合物 A 可改善器官灌注并能减少与慢性排斥反应有关的血管重构和移植物浸润(细胞排斥反应)。还观察到了显著和持续下降的 IGF-1 水平。这些结果已经在用异种的小鼠心异体移植模型所进行的第二组实验中得到了证实，证明了其对血管重构以及在移植物浸润中的有益作用。

还在用 B10.A (2R) (H-2^{h2})小鼠作为供体和用 B10.BR (H-2^k)小鼠作为接受者的颈动脉环路移植模型中对化合物 A 进行了试验。简要地说，通过末端-旁侧吻合术将供体的颈动脉作为一个环路对位移植到接受者的颈动脉中。在移植后立即皮下放置一台微型泵，用该泵以 50 μ g/kg/h 的速率输送化合物 A。在移植后 30 天采集颈动脉移植物以分析血管的重构，例如通过 Verhoeff 弹性蛋白染色的石蜡切片的形态学分析，用计算机辅助系统来进行分析。在该模型中，与形成了大量新内膜的未进行处理的动物相比，化合物 A 抑制了新内膜的形成。

血管成形术

对血管成型术的研究是通过用气囊导管损伤的大鼠模型来进行的。气

囊导管插入术是在第 0 天进行的,基本上用 Powell 等人(1989)所描述的方法来进行。在用异氟醚进行麻醉的情况下,将 Fogarty 2F 导管引入到左侧的普通颈动脉中以获得均匀的去内皮化。然后将该导管取出,在动脉外部周围进行结扎以防止出血,使动物恢复。用两组 12 只的 RoRo 大鼠(400g, 约 24 周大)进行研究:一组为对照组,一组为接受化合物 A 的组,将大鼠随机进行分组。从进行气囊损伤前 2 天(-3 天)开始直至研究结束时(气囊损伤后 14 天),用微型泵以 10 μ g/kg/h 的速率将化合物 A 通过连续输注进行给药。然后将大鼠用异氟醚进行麻醉,并用 0.1M 磷酸盐缓冲的生理盐水溶液(PBS, pH 7.4)进行灌注,然后再用 2.5%的在磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中的戊二醛灌注 15 分钟。然后将颈动脉进行切除,将其与周围的组织进行分离,然后将其浸入到含有 7%蔗糖的 0.1M 二甲胂酸盐缓冲液(pH 7.4)中,在 4 $^{\circ}$ C 下培养过夜。第二天,根据制造商的建议,将该动脉植入到 Technovit 7100 中。通过图像分析系统(MCID, Toronto, Canada)对血管中层、新内膜和腔的横截面积进行形态学评估。在该试验中,化合物 A 显著抑制了新内膜增厚。

因此,化合物 A 还能用于防止或对抗移植血管的疾病,例如同种异体-或异种异体移植的血管病变,例如移植血管的动脉粥样硬化,例如在移植器官例如心、肺、合并的心-肺、肝、肾或胰腺移植物中所出现的动脉粥样硬化,或用于预防或治疗静脉移植物狭窄、血管损伤后的再狭窄和/或血管闭塞,例如由于插入导管的操作或由于血管刮擦操作如经皮经腔血管成形术、激光治疗或其它的破坏血管内膜或内皮完整性的侵入性操作而造成的血管损伤。

化合物 A 具有有利的血浆半衰期。其具有 15 至 30 小时的清除半衰期。

对于所有上述适应症,所需剂量当然应随着例如主体、给药方式和所治疗病症的严重程度而变化。但是,一般而言,以 1 μ g 至 0.7mg/kg/天的剂量将化合物 A 进行给药就能获得令人满意的结果。用于患者的指示性的日剂量为约 2 μ g 至约 50mg、优选约 0.01 至约 40mg、例如约 0.01 至约 3mg 的化合物皮下给药,该剂量可以方便的以单元剂量的形式以多至一天 3 次

的分割剂量进行给药，其中所说的单元剂量包含例如约 0.5 μ g 至约 25mg、例如约 2 μ g 至 20mg、例如约 2 μ g 至 1.5mg 的化合物 A。

化合物 A 可以以游离形式或以可药用盐或络合物的形式进行给药。所述盐和络合物可以用一般方法进行制备并表现出与游离化合物相同等级的活性。本发明还提供了一种包含游离碱形式或可药用盐形式或络合物形式的化合物 A 和一种或多种可药用稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以用常规的方法进行制备。化合物 A 还可以以缓释的形式进行给药，例如以包含例如可生物降解的聚合物或共聚物的植入物、微囊、微球或纳米球的形式给药、以脂质体制剂的形式给药、或以自凝胶化的形式(例如在与患者的体液相互作用后能形成凝胶的固体或半固体组合物)进行给药。

化合物 A 或其可药用盐或络合物可以以任何常规的途径进行给药，例如以可注射的溶液或混悬液的形式(包括例如如上所述的缓释形式)胃肠外给药、用常规的吸收促进剂口服给药、经鼻给药或以栓剂的形式给药、或以例如眼用液体、凝胶、软膏或混悬制剂例如脂质体、微球或纳米球制剂的形式局部给药，例如用于滴注或结膜下或眼内或眼周注射。

根据前面所述的内容，本发明还提供了：

1. 用作药物的化合物 A 或其可药用的盐或络合物；
2. 在需要治疗的个体中预防或治疗如上所述的疾病或病症的方法，该方法包括向所述患者施用有效量的化合物 A 或其可药用的盐或络合物；或
3. 化合物 A 或其可药用的盐或络合物用于制备用于如上面 2 中所定义的方法的药物组合物。

因此，正如通过标准试验所证实的那样，当与可检测的元素，例如发射 γ -或正电子的核素、荧光金属离子或顺磁离子例如 ^{111}In 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、 ^{86}Y 、 ^{68}Ga 、 Eu^{3+} 、 Gd^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Mn^{2+} 或 Cr^{2+} 络合时，偶联的化合物 A 或其可药用的盐可用作显影剂，例如用于促生长素抑制素受体呈阳性的组织和细胞如促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤和转移瘤、显示促生长素抑制素受体的炎症或自身免疫病症、结核或移植后的器官排斥反应的显影，当与发射 α -或 β -射线的核素或发射 Auger- e 的核素，例如 ^{90}Y 、 ^{161}Tb 、 ^{177}Lu 、

^{211}At 、 ^{213}Bi 或 ^{201}Tl 络合时，其可用作用于在体内治疗促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤和转移瘤、类风湿性关节炎和严重的炎症状况的放射性药物。

具体地讲，观察到偶联的化合物 A 可以与促生长素抑制素受体以约 8 至 10 的 pKi 值进行结合。与例如 ^{111}In 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 或 ^{177}Lu 络合的实施例 3 的化合物在 nM 范围内与各 sst 亚型按照化合物 A 的结合曲线进行结合。

偶联的化合物 A 及其络合物与促生长素抑制素受体的亲和力还可以根据标准试验方法，通过体内试验来证实，例如用 GB-A-2,225,579 中所公开的方法。例如在对带有表达 hsst2 受体的外分泌胰腺肿瘤的小鼠或大鼠注射后 4 小时，与例如 ^{111}In 、 ^{88}Y 、 ^{90}Y 或 ^{177}Lu 络合的实施例 3 的化合物表现出明显的肿瘤聚集。

在以 1 至 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量给予用 0.1 至 5mCi、优选 0.1 至 2 mCi 的放射性核素进行标记的络合物形式的偶联的化合物 A 后，例如给予与 ^{111}In 、 ^{177}Lu 、 ^{86}Y 或 ^{161}Tb 络合的化合物 A 后，肿瘤部位变得可检测。

当用发射 α -或 β -射线的放射性核素或发射 Auger-e 的核素进行放射性标记时，偶联的化合物 A 对促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤细胞表现出抗增殖和/或细胞毒性作用，例如在裸鼠试验中所表现出来的那样。

将裸鼠如上所述用 AR42J 大鼠胰腺肿瘤细胞或 NCI-H69 人小细胞肺癌细胞进行接种。当肿瘤达到 1 至 2cm^3 的体积时，将动物随机分成对照组和治疗组。通过腹膜内注射或静脉内注射将络合物形式的偶联的化合物 A 进行给药。每只小鼠的给药剂量最高为 $40\text{mCi}/\text{kg}$ 。如上所述用卡钳对肿瘤的大小进行测量。统计学计算采用学生氏 t 检验。在该试验中，在单次给药与 ^{90}Y 络合的实施例 3 的化合物后，在一星期后可观察到短暂的肿瘤缩小，其可达到最初体积的 50%，并且肿瘤的生长被延迟了两个星期。与之相反，对照组表现出连续的肿瘤生长，其体积加倍的时间约为七天。

因此，在一系列特定的或供选择的实施方案中，本发明还提供了：

4. 与可检测的元素相络合的偶联的化合物 A 用于在个体体内检测促生长素抑制素受体呈阳性的细胞和组织、例如促生长素抑制素受体呈阳性的肿

瘤和转移瘤并记录所述络合物靶向的受体的位置的应用；

5. 用于在个体中体内检测促生长素抑制素受体呈阳性的组织和细胞、例如促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤和转移瘤的方法，该方法包括给所述个体施用与可检测的元素络合的偶联的化合物 A 或其可药用的盐，并记录所述络合物靶向的受体的位置。

用作显影剂的络合物形式的偶联的化合物 A 可以被例如静脉内给药，例如以可注射溶液或混悬液的形式给药，优选以单次注射的形式给药。优选在临向个体给药前进行放射性标记。

对于动物而言，指示的剂量范围可以为 0.01 至 1 μ g/kg 与 0.02 至 0.5 mCi 发射 γ -射线的放射性核素络合的偶联的化合物 A。对于较大的动物例如人而言，剂量范围可以为 1 至 100 μ g/m² 与例如 1 至 100mCi/m² 可检测元素例如 ¹¹¹In、⁸⁶Y 或 ¹⁷⁷Lu 络合的偶联的化合物 A。

6. 与发射 α -或 β -射线的核素或发射 Auger-e⁻的核素络合的偶联的化合物 A 用于在体内治疗促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤和转移瘤的应用。

7. 用于在需要治疗的个体中体内治疗促生长素抑制素受体呈阳性的肿瘤和转移瘤、例如治疗所述肿瘤的侵入或与该类肿瘤的生长有关的症状的方法，该方法包括向所述个体施用治疗有效量的与发射 α -或 β -射线的核素或发射 Auger-e⁻的核素络合的偶联的化合物 A。

8. 偶联的化合物 A 或其可药用的盐在制造显影剂或放射性药物组合物中的应用。

在进行本发明的放射性治疗应用时所用的剂量当然可以随着例如所治疗的具体病症例如已知的对表达促生长素抑制素受体的正常器官的放射毒性、肿瘤的体积和所需治疗而变化。一般而言，该剂量是根据用健康器官所获得的药物动力学和放射活性分布数据而计算出来的，并以所观察到的靶吸收为基础。发生 β -射线的偶联的化合物 A 的络合物可以被重复进行给药，例如在 1 至 3 个月的时期内重复给药。

对于动物而言，剂量范围可以为 20 至 100 μ g/kg 与 15 至 70mCi 发射 α -或 β -射线的核素或发射 Auger-e⁻的核素例如 ⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 或 ¹⁶¹Tb 相络合

的偶联的化合物 A。对于较大的动物例如人而言，剂量范围可以为 1 至 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 与例如 $100\text{mCi}/\text{m}^2$ 发射 α -或 β -射线的核素或发射 Auger- e^- 的核素例如 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 或 ^{161}Tb 相络合的偶联的化合物 A。

用作放射性治疗物质的络合物形式的偶联的化合物 A 可以通过任何常规的给药途径来进行给药，例如静脉内给药，例如以可注射的溶液的形式进行静脉内给药。还可以有利的通过输注的形式来进行给药，例如在 15 至 60 分钟内进行输注。取决于肿瘤所处的部位，还可以尽可能的靠近该肿瘤部位来进行给药，例如通过导管来进行给药。本发明还提供了一种包含游离碱形式或可药用盐的形式或与可检测的或放射性治疗剂相络合的偶联的化合物 A 以及一种或多种可药用的稀释剂或载体的药物组合物。

化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 可用于成像或治疗表达或聚集促生长素抑制素受体的肿瘤如脑垂体肿瘤、胃-肠胰腺肿瘤、良性肿瘤、中枢神经系统肿瘤、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤(包括老年的激素性顽固前列腺癌)、卵巢肿瘤或结肠肿瘤、小细胞肺癌、恶性肠梗阻、副神经节瘤、肾癌、皮肤癌、成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤、髓质甲状腺癌、骨髓瘤、淋巴瘤、何杰金氏和非何杰金氏淋巴瘤、骨肿瘤及其转移瘤、以及自身免疫和炎性疾病，例如类风湿性关节炎、Graves 病或其它的眼部炎性疾病。

本发明的另一方面还提供了一种包含偶联的化合物 A 或其络合物以及一种或多种可药用的载体或稀释剂的药物组合物。这种药物组合物可以用常规的方法进行制备，并可以以试剂盒的形式提供以用于成像，所述试剂盒含有两种独立的试剂，一种是放射性核素，另一种是偶联的化合物 A，并且含有用于说明将其混合的指导说明。对于放射性治疗而言，该络合物形式的偶联的化合物 A 优选是热的液体制剂的形式。

化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 可以作为唯一的活性成分进行给药，或例如作为辅药和其它药物联合给药。例如，化合物 A 可以与如下物质联合给药：免疫抑制剂，例如钙神经素抑制剂，例如环孢菌素 A 或 FK 506；具有免疫抑制性质的大环内酯，例如雷帕霉素或 40-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素(RAD)；具有免疫抑制性质的子囊霉素，例如 ABT-281、

ASM981 等等；皮质类固醇；环磷酰胺；硫唑嘌呤；甲氨蝶呤；来氟米特；咪唑立宾；霉酚酸或其盐，例如 Myfortic^R；霉酚酸莫非替克(mycophenolate mofetil)；15-脱氧精脒菌素或免疫抑制同系物、类似物或其衍生物；加速淋巴细胞回流的物质，例如 FTY720；免疫抑制的单克隆抗体，例如白细胞受体的单克隆抗体，例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD58、CD80、CD86 或其配体的单克隆抗体；其它的免疫调节化合物，例如具有至少一部分 CTLA4 的细胞外区域的重组结合分子或其突变体，例如与非-CTLA4 蛋白序列连接的至少 CTLA4 的细胞外部分及其突变体，例如 CTLA4Ig (例如被称为 ATCC 68629)或其突变体，例如 LEA29Y；粘连分子抑制剂，例如 LFA-1 拮抗剂、ICAM-1 或-3 拮抗剂、VCAM-4 拮抗剂或 VLA-4 拮抗剂。化合物 A 还可以与下列物质合用：抗炎剂、GH 促分泌素受体调节剂，例如 ghrelin 或海沙瑞林、GH 受体拮抗剂，例如 pegvisomant、胰岛素促分泌剂或胰岛素分泌增强剂，例如磺酰脲，例如甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋磺环己脲、4-氯-N-[(1-吡咯烷基氨基)羰基]-苯磺胺(glycopyramide)、格列本脲(优降糖)、格列齐特、1-丁基-3-间氨基苯磺酰脲、氯磺丁脲、格列波脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列噻唑、格列丁唑、格列己脲、格列嘧啶、格列平脲、苯磺丁脲或 tolylcyclamide、短效的非磺酰脲、口服的促胰岛素剂衍生物，例如短效的胰岛素增强剂，例如氯茴苯酸、瑞格列奈、苯基乙酸衍生物，例如 nateglinide、DPP IV 抑制剂，例如 1-{2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙基氨基}乙酰基-(2S)-氟基-吡咯烷二盐酸盐、LAF237、GLP-1 或 GLP-1 激动剂模拟物、胰岛素敏化剂，例如过氧化物酶体增殖因子激活的受体 γ 激动剂(PPAR γ)，例如格列酮类，例如(S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮(恩格列酮)、5-{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基)-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(达格列酮)、5-{[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基}甲基-噻唑烷-2,4-二酮(环格列酮)、5-{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(DRF2189)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]}苄基-噻唑烷-2,4-二酮(BM-13.1246)、5-(2-萘基磺酰

基)-噻唑烷-2,4-二酮(AY-31637)、二{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基)-甲基]苯基}甲烷(YM268)、5-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-羟基乙氧基]苄基}-噻唑烷-2,4-二酮(AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷-羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-二氢吲哚-1-基)乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基)噻唑烷-2,4-二酮、5-{[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基)苯基]甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(rosiglitazone)、5-{[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}噻唑烷-2,4-二酮(吡格列酮)、5-{[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮(曲格列酮)、5-[6-(2-氟-苄氧基)萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮(MCC555)、5-{[2-(2-萘基)-苯并噁唑-5-基]-甲基}噻唑烷-2,4-二酮(T-174)或5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯甲酰胺(KRP297)、非格列酮型如N-(2-苯甲酰基苯基)-L-酪氨酸类似物,例如GI-262570、或oxolidinedione,例如JTT501、双重PPAR γ /PPAR α 激动剂,例如DRF-554158、NC-2100或NN-622、视黄醛X受体激动剂或rexinoid,例如2-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-环丙基]-吡啶-5-甲酸、4-[(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-2-羰基]-苯甲酸、9-顺式视黄酸或其类似物、衍生物或可药用盐、蛋白质酪氨酸磷酸酯酶激酶1B、糖原合酶激酶-3抑制剂、非肽类小分子胰岛素模拟化合物,例如L-783,281或CLX-901,或低剂量的胰岛素、谷酰胺:果糖-6-磷酸酯酰氨基转移酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制剂、双胍类,例如甲福明、果糖-1,6-二磷酸酯酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂,例如CP-91149、高血糖素受体拮抗剂,例如CP-99711、NNC 92-1687、L-168,049或BAY27-9955、磷酸烯醇丙酮酸酯羧基激酶、丙酮酸酯脱氢酶激酶抑制剂、 α -葡萄糖甙酶抑制剂,例如4",6"-二脱氧-4"-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-三羟基-3-羟基甲基-2-环-己烯基氨基]麦芽三糖或O-4,6-二脱氧-4"-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-三羟基-3-(羟基甲基)-2-环己烯-1-基}-氨基}- α -D-吡喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-吡喃葡萄糖基(1 \rightarrow 4)-D-吡喃葡萄糖(阿卡波糖)、N-(1,3-二羟基-2-丙基)缬胺醇(伏格列波糖)或米格

列醇、或胃排空抑制剂,例如 GLP-1、CCK-8 和糊精(例如 Pramlintide)、具有抗血管生成作用的物质,例如苯并吡啶,例如 verteporfin、midostaurin 或 4-吡啶基甲基-酞嗪。

化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 还可以与抗增殖的物质合用,例如化疗药物,例如紫杉醇、吉西他滨、顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶或紫杉酚合用,与激素类物质或拮抗剂,例如抗雄激素或米托蒽醌(尤其是在前列腺癌的情况下)、或抗雌激素如来曲唑(尤其是在乳腺癌的情况下)、抗代谢物、植物生物碱、生物响应改性剂,优选淋巴因子或干扰素、蛋白质酪氨酸激酶抑制剂和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂或具有其它或未知的作用机理的物质,例如各种 epothilone 或 epothilone 衍生物,或大环内酯,例如雷帕霉素、RAD 或 CCI779 合用。

当化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 与其它药物联合给药时,共同给药的药物的剂量当然应该随着所用的共同给药的药物的类型、所使用的具体药物、所治疗的病症等而变化。“共同给药”或“联合给药”或这里所用的类似术语指的是将所选择的治疗剂向单一的病人进行给药,并且包括其中的药物不一定以相同的给药途径或在相同的时间进行给药的治疗方案。

根据前面所述,本发明还包括另一个方面:

9. 一种药物联合形式,其包含 a)第一种物质,其是化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 和 b)共同给药的物质,例如如上所定义的物质。

10. 如上所定义的方法,该方法包括将治疗有效量的化合物 A 或络合物形式的偶联的化合物 A 和第二种药物联合给药,例如同时或依次给药,其中所说的第二种药物是例如如上所定义的物质。

本发明具体的联合形式的选择取决于所预防或治疗的疾病或病症;例如与免疫抑制剂联合用于例如预防或治疗慢性的移植物排斥反应,与胰岛素促分泌剂、胰岛素分泌增强剂、胰岛素敏化剂或低剂量的胰岛素联合用于治疗糖尿病或其并发症,与抗炎剂联合用于预防或治疗炎性疾病或病症,

与具有抗血管生成作用的物质联合用于预防或治疗例如斑性水肿和黄斑变性，或与化疗剂联合用于癌症。