



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 33 823 T2** 2009.05.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 307 486 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 33 823.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/08824**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 969 555.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/010192**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.04.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.05.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 14/655** (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

A61K 51/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0018891 01.08.2000 GB

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**ALBERT, Rainer, CH-4052 Basel, CH; BAUER,
Wilfried, CH-4432 Lampenberg, CH; BODMER,
David, CH-5313 Klingnau, CH; BRUNS, Christian,
79110 Freiburg, DE; FELNER, Ivo, 4153 Reinach,
CH; HELLSTERN, Heribert, 79423 Heitersheim,
DE; LEWIS, Ian, CH-4125 Riehen, CH;
MEISENBACH, Mark, F-68480 Durmenach, FR;
WECKBECKER, Gisbert, CH-4105 Biel-Benken,
CH; WIETFELD, Bernhard, D-79588
Efringen-Kirchen, DE**

(54) Bezeichnung: **SOMATOSTATIN ANALOGE VERBINDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

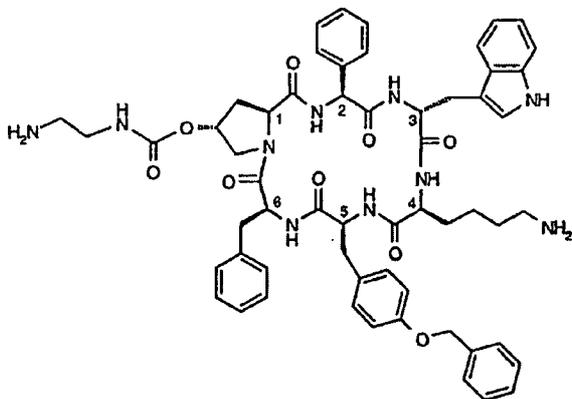
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Somatostatinpeptidmimetika, ein Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

[0002] Analoga von Somatostatin, die durch eine Cyclohexapeptidstruktur gekennzeichnet sind, sind bereits bekannt, wozu beispielsweise hingewiesen wird auf WO 97 001 579 A und J. Am. Chem. Soc., Band 114, 1992, Seiten 9390 bis 9401.

[0003] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindung der folgenden Formel



die auch als Cyclo-[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] bezeichnet und hierin als Verbindung A benannt wird, und auch Diastereoisomere und Gemische hiervon, in freier Form, in Form eines Salzes, in Form eines Komplexes oder in geschützter Form. Die Abkürzung Phg bedeutet -HN-CH(C₆H₅)-CO-, während die Abkürzung Bzl für Benzyl steht.

[0004] Die Verbindung A in geschützter Form entspricht dem obigen Molekül, worin wenigstens eine der Aminogruppen geschützt ist und die durch Schutzgruppenabspaltung zur Verbindung A führt, die vorzugsweise physiologisch entfernenbar sind. Geeignete Aminoschutzgruppen werden beispielsweise beschrieben in Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), Seiten 219 bis 287, wobei der Inhalt dieses Dokuments hiermit durch diese Bezugnahme eingeführt gilt. Ein Beispiel für eine Aminoschutzgruppe ist Acetyl.

[0005] Kommt die Verbindung A in Form eines Komplexes vor, dann kann es sich dabei zweckdienlich um eine Verbindung A handeln, die an der Seitenkettenaminogruppe von Pro einen Chelatbildner trägt und die mit einem detektierbaren oder radiotherapeutischen Element komplexiert ist. Die Verbindung A, die einen Chelatbildner trägt, wird hierin als eine konjugierte Verbindung A bezeichnet.

[0006] Zu Beispielen für Chelatbildner gehören beispielsweise solche, die abgeleitet sind von Polyaminocarbonsäuren oder Anhydriden hiervon, beispielsweise solche, die abgeleitet sind von nicht-cyclischen Liganden, wie Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), Ethylenglycol-0,0'-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EGTA), N,N'-Bis-(hydroxybenzyl)-ethylendiamin-N,N'-diessigsäure (HBED) und Triethyltetraminhexaessigsäure (TTTA), von substituierter DTPA, wie p-Isothiocyanatbenzyl-DTPA, oder von makrocyclischen Liganden, wie 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (DOTA) und 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (TETA) oder 1,4,7,10-Tetraazacyclotridecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (TITRA).

[0007] Der Chelatbildner kann entweder direkt oder durch einen Spacer an die Seitenkettenaminogruppe von Pro gebunden sein. Zu geeigneten Spacern gehören die Spacer des Standes der Technik, wie sie beispielsweise beschrieben werden in GB 2 225 579 A, beispielsweise der divalente Rest einer Aminocarbonsäure, wie β-Ala, oder ein divalenter und von 6-Aminocapronsäure abgeleiteter Rest.

[0008] Bevorzugte Chelatbildner sind abgeleitet von DTPA, DOTA oder TETA. Von DTPA oder DOTA abgeleitete Chelatbildner sind am meisten bevorzugt.

[0009] Unter einem detektierbaren Element wird irgendein Element verstanden, vorzugsweise ein Metallion, das eine Eigenschaft aufweist, die durch diagnostische Techniken in vivo detektierbar ist, beispielsweise ein

Metallion, das eine detektierbare Strahlung emittiert, oder ein Metallion, das zur Beeinflussung von NMR Relaxationseigenschaften fähig ist. Unter einem radiotherapeutischen Element wird irgendein Element verstanden, das eine Strahlung emittiert, die einen günstigen Einfluss auf die zu behandelnden Bedingungen hat.

[0010] Zu geeigneten Elementen gehören beispielsweise schwere Elemente oder Seltenerdionen, wie sie beispielsweise beim CAT Scannen (Computer-Axialtomographie) verwendet werden, paramagnetische Ionen, wie Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} und Cr^{2+} , fluoreszierende Metallionen, wie Eu^{3+} , und Radionuklide, wie Radiolanthanid, besonders ein γ -emittierendes Radionuklid, ein β -emittierendes Radionuklid, ein α -emittierendes Radionuklid, ein Auger- e^- -emittierendes Radionuklid oder ein Positronen emittierendes Radionuklid, wie ^{68}Ga , ^{18}F oder ^{86}Y .

[0011] Zu geeigneten γ -emittierenden Radionukliden gehören diejenigen, die in diagnostischen Techniken brauchbar sind. Die γ -emittierenden Radionuklide haben vorteilhaft eine Halbwertszeit von 1 h bis 40 Tagen, vorzugsweise von 5 h bis 4 Tagen, bevorzugter von 12 h bis 3 Tagen. Beispiele hierfür sind die Radioisotope von Gallium, Indium, Technetium, Ytterbium, Rhenium, Terbium, Lutetium, Thallium und Samarium, wie ^{67}Ga , ^{111}In , ^{99m}Tc , ^{161}Tb , ^{169}Yb , ^{186}Re oder ^{177}Lu .

[0012] Zu geeigneten β -emittierenden Radionukliden gehören die, welche bei radiotherapeutischen Anwendungen brauchbar sind, beispielsweise ^{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 oder ^{153}Sm .

[0013] Zu geeigneten α -emittierenden Radionukliden gehören die, welche bei therapeutischen Behandlungen verwendet werden, beispielsweise ^{211}At , ^{212}Bi oder ^{201}Tl .

[0014] Die Verbindung A kann beispielsweise in freier Form oder in Form eines Salzes existieren. Zu Salzen gehören Säureadditionssalze, wie beispielsweise mit anorganischen Säuren, polymeren Säuren oder organischen Säuren, beispielsweise mit Chlorwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Asparaginsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure oder Pamoasäure (Embonsäure). Solche Säureadditionssalze können als monovalente oder divalente Salze existieren, beispielsweise in Abhängigkeit davon, ob die Verbindung A in Form der freien Base mit 1 oder 2 Säureäquivalenten versetzt wird. Bevorzugte Salze sind Lactat, Aspartat, Benzoat, Succinat und Pamoat, unter Einschluss von Monosalzen und Disalzen, bevorzugter das Aspartatdisalz und das Pamoatmonosalz.

[0015] Die konjugierte Verbindung A kann auch in Salzformen existieren, die mit den Carbonsäuregruppen erhältlich sind, wenn solche in dem Chelatbildner vorhanden sind, beispielsweise Alkalimetallsalze, wie Salze von Natrium oder Kalium, oder substituierte oder unsubstituierte Ammoniumsalze.

[0016] Zur Erfindung gehört auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung A. Diese Verbindung kann in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch:

- a) Cyclisierung eines linearen Peptids in geschützter, an ein Polymer gebundener oder ungeschützter Form in solcher Weise, dass die gewünschte Verbindung A erhalten wird, und durch anschließende optionale Entfernung der Schutzgruppen, oder
- b) zur Herstellung einer konjugierten Verbindung A durch Verknüpfung eines Chelatbildners und der Verbindung A in geschützter oder ungeschützter Form, und durch anschließende optionale Entfernung der Schutzgruppe,

und durch Gewinnung der so erhaltenen Verbindung A oder einer konjugierten Verbindung A in freier Form, in Form eines Salzes oder optional eines Komplexes mit einem detektierbaren oder radiotherapeutischen Element.

[0017] Im Allgemeinen ist nicht kritisch, welche Aminosäure für die C-terminale Position selektiert wird, um die Peptidkette zu starten, da das lineare Peptid cyclisiert wird, mit der Maßgabe, dass die Sequenz von Aminosäuren im linearen Peptid der Sequenz in der Verbindung A entspricht. Es kann aber auch andere Faktoren geben, bei denen eine Aminosäure als Ausgang gegenüber einer anderen bevorzugt wird. Wird die Verbindung A durch eine Festphasensynthese hergestellt, dann wird die erste Aminosäure vorzugsweise an das Harz gebunden, beispielsweise an ein im Handel erhältliches Harz auf Basis von Polystyrol, durch einen geeigneten Linker, beispielsweise einen Linker, der unter milden Bedingungen abspaltbar ist, so dass der Seitenschutz intakt bleibt, wie beispielsweise SASRIN oder einen optional substituierten und auf Trityl basierenden Linker, beispielsweise 4-(Hydroxydiphenylmethyl)-benzoesäure, worin eine der Phenylgruppen optional substituiert sein kann, beispielsweise durch Cl. Der Aufbau der gewünschten Peptidkette kann in herkömmlicher Weise beeinflusst werden, beispielsweise durch Verwendung von Aminosäureeinheiten, worin die terminale

Aminogruppe Fmoc-geschützt ist, die vorhandenen Seitenkettenaminogruppen mit einer unterschiedlichen Aminoschutzgruppe geschützt sind, wie mit Boc oder CBO. Vorzugsweise wird das lineare Peptid so cyclisiert, dass eine Bindung zwischen Tyr(4-Bzl)-OH und Phe gebildet wird, beispielsweise Phe-{4-(NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp(R₂)-Lys(ε-NHR₃)-Tyr(4-Bzl)-OH oder ein funktionales Derivat hiervon, worin R₁, R₂ und R₃ jeweils eine Aminoschutzgruppe ist. Die Stufe a) der Cyclisierung kann zweckmäßig nach an sich bekannten Verfahren durchgeführt werden, beispielsweise über ein Azid, einen aktiven Ester, ein gemischtes Anhydrid oder ein Carbodiimid. Im Anschluss daran werden die Schutzgruppen entfernt, beispielsweise durch deren Spaltung mit beispielsweise Trifluoressigsäure oder Wasserstoff.

[0018] Die Cyclisierung des Peptids kann auch direkt am festen Träger vorgenommen werden, wobei die erste Aminosäure in einer Nα- und C-terminal geschützten Form vorliegt und durch eine Seitenkette befestigt ist, beispielsweise eine ε-Aminofunktion von Lys oder durch eine Grundgerüstverankerung. Die lineare Sequenz wird dann unter Befolgung üblicher Verfahren für Festphasensynthesen (SPPS) synthetisiert. Nach Abspaltung des C-terminalen Schutzes wird das Peptid cyclisiert, wie dies beispielsweise oben beschrieben ist. Sodann wird das cyclische Peptid vom Harz abgespalten und von Schutzgruppen befreit.

[0019] Gewünschtenfalls kann die am Pro vorhandene laterale Kette an der Aminosäure vor oder nach der Stufe a) der Cyclisierung des Peptids eingeführt werden. Hierdurch kann Pro als eine Ausgangsaminosäure oder ein anfängliches lineares oder cyclisches Peptid, worin Pro jeweils durch OH ringsubstituiert ist, umgewandelt werden zur Verbindung A, oder zur gewünschten Pro Einheit oder zum gewünschten linearen Peptid, worin Pro durch NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O- substituiert ist.

[0020] Die Komplexierung einer konjugierten Verbindung A kann durchgeführt werden durch Umsetzung der konjugierten Verbindung A mit einem entsprechenden detektierbaren oder radiotherapeutischen Element, wodurch eine Verbindung erhalten wird, beispielsweise ein Metallsalz, vorzugsweise ein in Wasser lösliches Salz. Diese Umsetzung kann in Analogie zu bekannten Verfahren durchgeführt werden, wie dies beispielsweise beschrieben ist in Perrin, Organic Ligand, Chemical Data Series 22, NY Pergamon Press (1982), in Krejcarit und Tucker, Biophys. Biochem. Res. Com., Band 77, Seite 581 (1977) und in Wagner und Welch, J. Nucl. Med., Band 20, Seite 428 (1979).

[0021] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele illustriert. Darin sind alle Temperaturen in °C gemessen.

Abkürzungen:

AcOH	= Essigsäure
Boc	= tert.-Butoxycarbonyl
Bzl	= Benzyl
CBO	= Carbobenzoxy
DIPCI	= N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	= Diisopropylethylamin
DMF	= Dimethylformamid
DPPA	= Diphenylphosphorylazid
Fmoc	= Fluorenylmethoxycarbonyl
HOBT	= 1-Hydroxybenzotriazol
Osu	= N-Hydroxysuccinimid
TFA	= Trifluoressigsäure
THF	= Tetrahydrofuran

Beispiel 1: Cyclo-[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]

a) Synthese von Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH

[0022] L-Hydroxyprolinmethylesterhydrochlorid wird mit Fmoc-Osu in wässrigem 1,0 N Natriumcarbonat/THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird Fmoc-Pro(4-OH)-Ome durch Ausfällung isoliert. Dann wird Fmoc-Pro(4-OH)-Ome tropfenweise in eine Lösung von Trisphosgen (0,6 Äquiv.) in THF gegeben, wodurch ein Chlorcarbonat als Zwischenprodukt gebildet wird. Nach 1 h wird Dimethylaminopyridin (1,0 Äquiv.) und N-Boc-Diaminoethan (6,0 Äquiv.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-Ome aus einem Zweiphasensystem von Ethylacetat/0,1 M HCl ex-

trahiert, wodurch ein Rohprodukt ($MH^+ = 554$) erhalten wird, das durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt wird. Hierauf wird der Methylester durch Behandlung mit 1 N NaOH in Dioxan/Wasser zur freien Säure gespalten und das erhaltene Produkt Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH über Silicagel gereinigt, $[(M+Na)] = 562$).

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

[0023] Im Handel unter der Bezeichnung Fmoc-Tyr(Bzl)-O-CH₂-Ph(3-OCH₃)-O-CH₂ erhältliches Polystyrolharz (SASRIN-Harz, 2,4 mM) wird als Ausgangsmaterial verwendet und durch ein Standardprotokoll geführt, das aus wiederholten Zyklen einer α -Schutzgruppenentfernung (Piperidin/DMF, 2:8), wiederholten Waschungen mit DMF und einer Kupplung (DIPCL: 4,8 mM/HOBT:6 mM DMF) besteht. Dabei werden die folgenden Aminosäurederivate der Reihe nach gekuppelt, nämlich Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Phg-OH, Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH und Fmoc-Phe-OH. Die Kupplungen (2 Äquiv. Aminosäure) werden bis zur Beendigung fortgesetzt oder wiederholt, nämlich bis zu einem vollständigen Verschwinden restlicher Aminogruppen, was durch einen negativen Kaiser Ninhydrin Test überwacht wird. Vor einer Abspaltung des vollständig gesammelten und geschützten linearen Peptids von seinem Harzträger wird der α -Fmoc Schutz vom letzten Rückstand entfernt.

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

[0024] Nach Waschvorgängen mit CH₂Cl₂ wird das Peptidharz in eine Säule oder auf einen gerührten Saugfilter übertragen und das Peptidfragment gespalten und durch eine kurze Behandlung mit 2% TFA in CH₂Cl₂ während 1 h eluiert. Das Eluat wird unmittelbar mit einer gesättigten NaHCO₃ Lösung neutralisiert. Die organische Lösung wird abgetrennt und verdampft, und der an seiner Seitenkette geschützte Vorläufer ($MH^+ = 1366$) wird ohne weitere Reinigung cyclisiert.

d) Cyclo-[Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe]-trifluoracetat

[0025] Das obige lineare Fragment wird in DMF (4 mM) gelöst, worauf die Lösung auf -5°C gekühlt und zuerst mit 2 Äquiv. DIPEA und dann 1,5 Äquiv. DPPA behandelt wird, und das Ganze sodann bis zur Beendigung (etwa 20 h) bei 0 bis 4°C gerührt wird. Sodann wird das Lösemittel nahezu vollständig unter Vakuum entfernt, worauf das Konzentrat mit Ethylacetat verdünnt, mit NaHCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum eingedampft wird.

[0026] Zur Schutzgruppenabspaltung wird der Rückstand bei 0°C in TFA/H₂O 95:5 (etwa 50 mM) gelöst und die Lösung 30 min in der Kälte gerührt. Sodann wird das Produkt mit Ether, der etwa 10 Äquiv. HCl enthält, ausgefällt, abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Zur vollständigen Zersetzung einer restlichen Indol-N-carbaminsäure wird das Produkt in 5% AcOH gelöst und die Lösung nach 15 h bei etwa 5°C lyophilisiert. Anschließend erfolgt eine präparative RP-HPLC auf einer C-18 10 μm STAGROMA Säule (5 bis 25 cm) unter Anwendung eines Gradienten von 0,5% TFA bis 0,5% TFA in 70% Acetonitril. Die die reine Titelverbindung enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, mit Wasser verdünnt und lyophilisiert. Das Lyophilisat wird in Wasser gelöst und dann mit 10% Na₂CO₃ in Wasser ausgefällt. Die feste freie Base wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das erhaltene weiße Pulver wird direkt für verschiedene Salze verwendet.

Beispiel 2: Cyclo-[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] in Form eines Salzes

a) Acetat

[0027] Das Acetatsalz wird unter Verwendung eines Ionenaustauscherharzes umgewandelt (beispielsweise AG 3-X4), wodurch sich ein Produkt mit den folgenden physikalischen Eigenschaften ergibt. MS (ESI): m/z 524,5 $[M+2H]^{2+}$, $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$, $c = 0,26$ in AcOH 95%.

b) Aspartat

[0028] Eine Umwandlung zum Monoaspartat oder Diaspartat erfolgt durch Umsetzung von 1 Äquivalent der Verbindung von Beispiel 1 mit 1 oder 2 Äquivalenten Asparaginsäure in einem Gemisch von Acetonitril und Wasser 1:3. Hierauf wird das erhaltene Gemisch eingefroren und lyophilisiert.

[0029] Das Diaspartat kann auch erhalten werden durch Auflösung der Verbindung von Beispiel 1 in einem

Gemisch von Wasser und Acetonitril 4:1, Filtration und Aufgabe des Filtrats auf ein Ionenaustauscherharz, beispielsweise BioRad AG4X4 Säule, und Elution mit einem Gemisch von Wasser und Acetonitril 4:1. Das Eluat wird eingeeignet, eingefroren und lyophilisiert. $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$, $c = 2,5$ mg/ml in Methanol.

c) Benzoat

[0030] Eine Umwandlung zum Benzoat kann erreicht werden durch Auflösung der Verbindung von Beispiel 1 mit 2 Äquivalenten Benzoesäure in einem Gemisch von Acetonitril und Wasser 1:2. Hierauf wird das erhaltene Gemisch eingefroren und lyophilisiert.

d) Pamoat

[0031] Diese Umwandlung erfolgt durch Auflösen von 1 Äquivalent der Verbindung von Beispiel 1 zusammen mit 1 Äquivalent Embonsäure in einem Gemisch von Acetonitril/THF/Wasser 2:2:1. Sodann wird das erhaltene Gemisch eingefroren und lyophilisiert.

Beispiel 3: Cyclo-[[4-(DOTA-NH-C₂H₄-NH-CO-O)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]

a) Cyclo-[Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys(Cbo)-Tyr(Bzl)-Phe]-trifluoacetat

[0032] Die Synthese dieser Verbindung erfolgt genau so wie bei Cyclo-[Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys(Cbo)-Tyr(Bzl)-Phe]-trifluoacetat, aber unter Verwendung von Fmoc-Lys(Cbo)-OH anstelle von Fmoc-Lys(Boc)-OH.

b) Man löst 400 mg im Handel erhältliches DOTA × 2 H₂O (SYMAFEX – Frankreich) in 20 ml Wasser. Nach Zugabe von 20 ml DMF und 170 mg Cyclo-[Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-Phg-DTrp-Lys(CBO)-Tyr(Bzl)-Phe] erfolgt ein Zusatz von 190 mg DCCI und 60 mg N-Hydroxysuccinimid. Sodann wird die entstandene Suspension 72 h auf Raumtemperatur gehalten. Nach Filtration wird das Lösemittel unter verringertem Druck entfernt und das zurückbleibende Rohprodukt über Silicagel gereinigt (DCM/MeOH/HOAc_{50%} 8/2/0,25 → 7/3/1 als mobile Phase).

c) Zur Schutzgruppenabspaltung wird das obige DOTA-Konjugat mit 5 ml Trifluoessigsäure/Thioanisol (9:1) 2 h bei Raumtemperatur behandelt. Hierauf wird die Lösung in ein Gemisch von 100 ml Diethylether plus 5 ml 3N HCl/Diethylether gegossen und der erhaltene Rückstand durch Filtration isoliert. Anschließend erfolgt eine Reinigung des Rückstands über Silicagel unter Verwendung von DCM/MeOH/HOAc_{50%} 7/4/2 → 7/5/4 als mobile Phase. Nach Durchführung einer Entsalzungsstufe unter Anwendung eines Gradienten von 0,1% TFA bis 0,1% TFA in 90% CH₃CN auf einer RP₁₈-HPLC Säule (Spherisorb 250 × 4,6 mm) wird ein analytisch reines Endprodukt erhalten. MH⁺ = 1434,7.

[0033] Die Verbindung A in freier Form oder in der Form pharmazeutisch akzeptabler Salze und Komplexe verfügt über wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wie durch in vitro und in vivo Tests gezeigt wird, so dass sie für therapeutische Zwecke indiziert ist.

[0034] Besonders verfügt die Verbindung A über ein interessantes Bindungsprofil für humane Somatostatinrezeptoren (hsst), vor allem bezüglich hsst1, hsst2, hsst3 und hsst5. Fünf Subtypen eines Somatostatinrezeptors, nämlich sst1, sst2, sst3, sst4 und sst5, werden geklont und charakterisiert. Die Subtypen hsst1, hsst2 und hsst3 und ihre Sequenzen werden von Y. Yamada et al. in Proc. Nat. Acad. Sci., 89, Seiten 251 bis 255 (1992) beschrieben. Der Subtyp hsst4 und seine Sequenz werden von L. Rohrer et al. in Proc. Acad. Sci., 90, Seiten 4196 bis 4200 (1993) beschrieben. Der Subtyp hsst5 und seine Sequenz werden von R. Panetta et al. in Mol. Pharmacol. 45, Seiten 417 bis 427 (1993) beschrieben.

[0035] Die Bindungsassays können wie im Folgenden gezeigt unter Verwendung von Membranen von Zelllinien durchgeführt werden, die selektiv und stabil hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 oder hsst5 exprimieren, beispielsweise CHO oder COS Zellen.

[0036] Membranen werden nach bekannten Verfahren hergestellt, wie dies beispielsweise beschrieben ist von C. Bruns et al. in Biochem. J., 1990, 65, Seiten 39 bis 44. Membranen, die aus hsst-selektiven Zelllinien hergestellt sind, beispielsweise aus CHO oder COS Zellen, die stabil hsst1 oder hsst2 oder hsst3 oder hsst4 oder hsst5 exprimieren, werden dreifach in einem Gesamtvolumen von 300 µl bei 22°C während 30 min mit zunehmenden Konzentrationen an [¹²⁵I]-Tyr¹¹]-SRIF-14 in 10 mmol/l Hepes Puffer (pH 7,6) mit einem Gehalt von 0,5% BSA inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration beendet, und die Filter werden in einem Zählgerät ausgezählt. Die spezifische Bindung ist eine totale Bindung minus eine nicht-spezifische Bindung in An-

wesenheit von 1 $\mu\text{mol/l}$ Somatostatin-14. Die Versuche werden dreifach durchgeführt. Die Affinitätskonstante (K_D) und die Anzahl an Bindungsstellen werden unter Anwendung geeigneter Statistiken und graphischer Programme berechnet.

[0037] Die Verbindung A hat bei den obigen Bindungsassays gegen hsst1, hsst2, hsst3 und/oder hsst5 einen IC_{50} Wert im nanomolaren Bereich, vorzugsweise einen IC_{50} Wert von 0,1 bis 10 nM (IC_{50} = Konzentration für eine halbmaximale Inhibition in einem kompetitiven Bindungsassay unter Verwendung von [^{125}I -Tyr 11]-SRIF-14 als hsst1-5 spezifischer Radioligand).

IC_{50} Werte

	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Verbindung A	9,3 nM \pm 0,1	1,0 nM \pm 0,1	1,5 nM \pm 0,3	> 100 nM	0,16 nM \pm 0,1

[0038] Die Verbindung A bindet sich auch an GHS-Rezeptoren (Growth Hormone Secretagogue Receptors). Solche Rezeptoren werden beispielsweise beschrieben von G. Muccioli et al. in J. Endocrinol. 1998, 157, 99 bis 106, von H. Ong et al. in Endocrinology 1998, 139, 432 bis 435 und von R. G. Smith et al. in Horm. Res., 1999, 3), 1 bis 8. Der Bindungsassay an diese Rezeptoren kann so durchgeführt werden, wie dies in J. Endocrinol. Invest. 24: RC1-RC3, 2001, beschrieben ist. In diesem Assay wird [^{125}I -Tyr-Ala-Hexarelin durch die Verbindung A verdrängt. Die Verbindung A eignet sich daher zur Modulation der Aktivität der GHS-Rezeptoren, was beispielsweise auf eine mögliche Rolle bei einer Zunahme des Körpergewichts oder einer metabolischen Regulation hinweist.

[0039] Weiter verfügt die Verbindung A über eine die Freisetzung von GH inhibierende Aktivität, was durch die Inhibition der Freisetzung von GH in vitro aus kultivierten Pituitariazellen gezeigt wird. Hierzu werden beispielsweise anteriore Glandulae pituitaria von erwachsenen männlichen Ratten in kleine Stückchen zerschnitten und in 0,1% Trypsin in 20 mM HEPES Puffer dispergiert. Anschließend erfolgt eine Züchtung der dispergierten Zellen während 3 Tagen in MEM (Gibco), das mit 5% fötalem Kälberserum, 5% Pferdeserum, 1 mM NaHCO_3 , 2,5 nM Dexamethason, 2,5 mg/ml Insulin und 20 U/ml Pen/Strep supplementiert ist. Am Versuchstag werden die befestigten Zellen zweimal mit Krebs-Ringer-Medium gewaschen, das mit 20 mM HEPES gepuffert und mit 5 mM Glucose und 0,2% BSA supplementiert ist. Sodann werden die Zellen 3 h mit der Verbindung A in Gegenwart von 3×10^{-10} M eines ein Wachstumshormon freisetzenden Faktors inkubiert. Anschließend wird die dabei in das Medium freigesetzte Menge an Wachstumshormon durch RIA gemessen. Bei diesem Assay ergibt sich für die Verbindung A ein IC_{50} Wert von 0,4 nM.

[0040] Die Verbindung A inhibiert auch die Freisetzung von Wachstumshormonen (GH) bei Ratten. Hierzu wird die Verbindung A subkutan anästhesierten Ratten verabreicht. Nach Dekapitation der Ratten 1 h nach Verabreichung der Verbindung wird Blut gesammelt. Die Dauer der Wirkung wird auf Basis der Inhibition einer basalen Sekretion von GH 6 h nach einer Behandlung mit Wirkstoff bestimmt. Die Hormonspiegel werden durch RIA jeweils 1 h und 6 h nach erfolgter Behandlung gemessen. Der ID_{50} Wert für die Inhibition der Hormonsekretion wird für jeden Versuch graphisch bestimmt (log-probit), wobei die erhaltenen Werte logarithmisch gemittelt werden. Bei diesem in vivo Modell inhibiert die Verbindung A signifikant eine Freisetzung von Wachstumshormon mit einer langen Wirkungsdauer (mittlerer basaler ID_{50} Wert von 5,5 $\mu\text{g/kg}$, s. c., 6 h). Bei einem ähnlichen Assay zur Messung der Wirkung von Insulin zeigt die Verbindung A eine Inhibition der Sekretion von Insulin.

[0041] Die starke und wirksame Inhibition von GH wird auch durch Studien an Affen belegt. Darüber hinaus zeigen metabolische Studien an diabetischen Affen eine starke antidiabetische/Insulinsensibilisierende Wirkung der Verbindung A.

[0042] Weiter inhibiert die Verbindung A die Plasmaspiegel von IGF-1 in vivo, wie dies durch übliche Tests unter Verwendung männlicher Ratten gezeigt werden kann. Kurz gesagt erfolgt hierzu eine subkutane Verabreichung der Verbindung A über eine implantierte osmotische Pumpe an männliche Ratten vom Stamm Lewis. Dabei werden Blutproben aus dem retrobulbaren Plexus unter Anwendung einer kurzen Anästhesie mit beispielsweise Isofluran gesammelt. Bei diesem Assay zeigt die Verbindung A eine signifikante Erniedrigung der Plasmaspiegel von IGF-1 zusammen mit einer anhaltenden Wirkung mit einer Inhibition von beispielsweise über 60% 14 Tage nach einer Behandlung mit 10 $\mu\text{g/kg/h}$ mit der Verbindung A. Vor allem ist dabei kein Entweichen von Allografts der Aorta und der Niere nach einer kontinuierlichen Behandlung von Ratten als Rezipienten bei einer kontinuierlichen Infusion mit der Verbindung A in einer Menge von 10 $\mu\text{g/kg/h}$ bis zu 126 Tagen

zu beobachten, was für eine signifikante und persistente Erniedrigung der Plasmaspiegel von IGF-1 spricht.

[0043] Die Verbindung A eignet sich demzufolge für die Prävention oder Behandlung von Störungen mit einer Ätiologie, die assoziiert ist mit einer überschüssigen Sekretion von GH und/oder einem Überschuss von IGF-1, beispielsweise für die Behandlung von Akromegalie, und auch für die Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 1 oder Typ 2, besonders von Komplikationen hiervon, wie Angiopathie, diabetischer proliferativer Retinopathie, diabetischem Makulaödem, Nephropathie, Neuropathie und Dawn Phänomen, und von anderen metabolischen Störungen, die mit einer Freisetzung von Insulin oder Glucagon in Beziehung stehen, beispielsweise von Obesität, wie morbider Obesität oder hypothalmischer oder hyperinsulinämischer Obesität. Weiter eignet sich die Verbindung A auch zur Behandlung enterokutaner und pankreatikokutaner Fisteln, irritabilem Darmsyndrom, inflammatorischen Krankheiten, wie Grave-Krankheit, inflammatorischer Darmkrankheit, Psoriasis und rheumatoider Arthritis, polyzystischer Nierenkrankheit, Dumping-Syndrom, wässrigem Diarrhö-Syndrom, mit AIDS zusammenhängender Diarrhö, durch eine Chemotherapie induzierter Diarrhö, akuter oder chronischer Pankreatitis und gastrointestinaler Hormon-sekretierender Tumoren, wie GEP Tumoren, beispielsweise Vipomen, Glucagonomen, Insulinomen, Karzinomen und dergleichen, Lymphozytenmalignitäten, wie Lymphomen oder Leukämie, hepatozellulären Karzinomen und auch Gastrointestinalblutung, wie einer varikösen ösophagialen Blutung.

[0044] Weiter ist die Verbindung A auch brauchbar für die Behandlung von Tumoren, die Somatostatinrezeptor-positiv sind, beispielsweise von *hsst1*, *hsst2*, *hsst3* und/oder *hsst5* tragenden Tumoren, wie dies durch Proliferationstests mit verschiedenen Krebszelllinien indiziert ist, die Somatostatinrezeptoren tragen.

[0045] Die pankreatische Tumorzelllinie AR42J der Ratte stammt von einem durch Azaserin-induzierten exokrinen Pankreastumor (Jessop und Hay, 1980). Kulturen, die frei sind an Zellen von Mycoplasma werden in DMEM, das mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) supplementiert ist, bei 5% CO₂ propagiert. Die Zellen werden in Abwesenheit von Antibiotika oder antifungalen Mitteln wachsen gelassen. Subkonfluente AR42J Zellen werden trypsinisiert, in DMEM + 2,5% FCS verdünnt und in unbeschichtete Titerplatten mit 96 Löchern gegeben. Nach einer Inkubationsdauer von 48 h, vom Tag 0 an gerechnet, wird die Anzahl an Zellen in einer separaten Kontrollplatte bestimmt, was sowohl durch Auszählung der Zellen in einem Coulter Zähler als auch durch den SRB Kolorometrieassay erfolgt. Anschließend werden die Zellen während 2 bis 5 Tagen verschiedenen Konzentrationen der Verbindung A ausgesetzt und dann ausgezählt. Unter diesen Bedingungen inhibiert die Verbindung A die Proliferation der Tumorzellen bei Konzentrationen im Bereich von 10⁻¹² bis 10⁻⁶ M.

In vivo Studien des Tumorwachstums

[0046] Weibliche Nacktmäuse mit einem Gewicht von 19 bis 22 g werden in Gruppen von jeweils 5 Tieren gehalten und haben freien Zugang zu Trinkwasser und einem an Pathogenen freien Nagerfutter. Subkutane Tumoren werden durch gezüchtete AR42J Zellen injiziert. Die Behandlung beginnt 2 bis 4 Tage nach einer Inokulation der Tumorzellen, wobei die Verbindung A in Form einer kontinuierlichen Infusion verabreicht wird, beispielsweise in einer Menge von 10 bis 50 µg/kg/h. Die Größe der Tumoren wird mit einer Lehre gemessen. Statistische Berechnungen werden unter Anwendung des Student T-Tests vorgenommen. Bei diesem Assay inhibiert die Verbindung A ein Tumorwachstum am Tag 11 um 51% im Vergleich zu einer Kochsalzlösung.

[0047] Demnach eignet sich die Verbindung A auch zur Behandlung maligne Zellen proliferierender Krankheiten, wie von Krebstumoren, besonders von Tumoren, welche die Somatostatinrezeptorarten tragen, gegenüber denen die Verbindung eine Bindungsaffinität hat, wie dies im Folgenden für die komplexierte konjugierte Verbindung A gezeigt ist.

[0048] Die Verbindung A hat auch eine inhibierende Wirkung auf Angiogenese, was durch Standardtests, beispielsweise an Nacktmäusen, belegt wird. Die hierfür erforderlichen Tumorzellen (0,1 bis 10 × 10⁶ in 0,1 ml) (SiHa Zellen und MDA MB-231 Zellen, können kurz gesagt hergestellt werden gemäß der Beschreibung in Angiogenesis, von R. Steiner, P. B. Weisz und R. Langer, 1992, Schweiz) werden intrakutan inokuliert. Gewöhnlich werden zwei mittellventrale Stellen pro Maus injiziert, die entfernt liegen von hauptsächlich ventralen Hautgefäßen, so dass der Hintergrund der Gefäßauszählung niedrig ist. Kontrollgruppen erhalten 0,1 ml 0,02%-iges Trypan blau in PBS. 10 Tage nach der Injektion werden die Mäuse anästhetisiert und durch Inhalation von CO₂ getötet. Die Haut wird auf einen Kunststoffring (40 mm Durchmesser) montiert, um sie mit einem Invertmikroskop (Zeiss IM) bei einer 12,5-fachen und 25-fachen Vergrößerung zu evaluieren. Zur Ermittlung des Ausmaßes einer Angiogenese werden die Gefäße fotografiert und ausgezählt, die direkt mit dem Tumor verbunden sind. Bei Kontrolltieren werden die Gefäße ausgezählt, die mit einer definierten Fläche um die Injektionsstelle verbunden sind. Diese Fläche entspricht der mittleren Fläche der Hauttumoren. Ihre Bestim-

mung erfolgt mittels einer Lehre nach der Gleichung $3,14 \times r^2$. Die Verabreichung der Verbindung A erfolgt subkutan entweder am Tag der Inokulation des Tumors oder 3 Tage später. Die Kontrolltiere werden nur mit einem Vehikel behandelt. Bei diesem Assay inhibiert die Verbindung A eine Bildung von Blutgefäßen bei einer Verabreichung in einer subkutanen Dosis von beispielsweise 0,01 bis 1000 µg/kg.

[0049] Die Verbindung A eignet sich somit auch für die Prävention oder Behandlung von Angiogenese, den oben angegebenen inflammatorischen Störungen unter Einschluss inflammatorischer Krankheiten des Auges, Makulaödem, wie zystoidem Makulaödem, idiopathischem zystoidem Makulaödem, exudativer altersbedingter Makuladegeneration, choroidaler Neovaskularisation im Zusammenhang mit Störungen und proliferativer Retinopathie.

[0050] Weiter inhibiert die Verbindung A auch die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, wie dies die folgenden Tests zeigen.

Chronische Allograft-Abstoßung

[0051] Die Niere einer männlichen DA Ratte (RT1^a) wird orthotopisch in einen männlichen Lewis Rezipienten (RT1^b) transplantiert. Dabei werden insgesamt 24 Tiere transplantiert. Alle Tiere werden mit Cyclosporin A in Mengen von 7,5 mg/kg und Tag per os während 14 Tagen beginnend am Tag der Transplantation behandelt, um eine akute Abstoßung von Zellen zu verhindern. Eine kontralaterale Nephrektomie wird nicht durchgeführt. Jede Versuchsgruppe, die mit einer distinkten Dosis an Verbindung A oder mit einem Placebo behandelt wird, umfasst 6 Tiere. Ausgehend von 14 Tagen nach der Transplantation werden die Empfängertiere bis zu 112 Tagen durch Infusion der Verbindung A behandelt oder erhalten einen Placebo. 14 Tage nach der Transplantation wird die Organperfusion durch MRI gemessen. Diese Messung wird 53 bis 64 Tage nach erfolgter Transplantation und am Ende des Versuchs wiederholt. Sodann werden die Tiere autopsiert. Die Verabreichung der Verbindung A in einer Dosis von 10 µg/kg/h führt bei diesem Allograft-Modell an der Niere der Ratten zu einer verbesserten Organperfusion und auch zu einer Reduktion einer chronischen Abstoßung im Zusammenhang mit einer Vaskularremodellierung und einer Graft-Infiltration (zelluläre Abstoßung). Ein ausgeprägter und persistenter Tropfen von IGF-1 Spiegel ist auch gemessen worden. Diese Ergebnisse werden in einem zweiten Versuchssatz unter Anwendung des Modells einer Allotransplantation des Herzens einer heterotopen Maus bestätigt, wodurch die günstigen Wirkungen auf eine Vaskularremodellierung und auch eine Graft-Infiltration bestätigt werden.

[0052] Die Verbindung A wird auch getestet am Modell einer Transplantation einer Schlaufe der Carotisarterie unter Verwendung einer B10.A (2R) (H-2^k) Maus als Donor und einer B10.BR (H-2^k) Maus als Rezipient. Kurz gesagt wird dabei die Carotisarterie des Donors paratopisch als eine Schlaufe in die Carotisarterie des Rezipienten durch eine Ende-zu-Seite-Anastomose transplantiert. Unmittelbar nach der Transplantation wird subkutan eine Minipumpe eingepflanzt, die die Verbindung A in einer Menge von 50 µg/kg/h freigibt. Grafts der Carotisarterie werden 30 Tage nach der Transplantation geerntet, um eine Vaskularremodellierung beispielsweise durch eine morphometrische Analyse von mit Verhoeff-Elastin angefärbten Paraffinsektionen unter Verwendung eines Computer-gestützten Systems zu analysieren. Bei diesem Modell zeigt die Verbindung A eine Inhibition der Bildung einer Neointima von Vaskulargewebe im Vergleich zu nicht behandelten Tieren, wo eine massive Neointima gebildet wird.

Angioplastie

[0053] Studien über eine Angioplastie werden an einem Rattenmodell mit einer Verletzung durch ein Ballonkatheter durchgeführt. Am Tag 0 erfolgt eine Ballonkatheterisierung, wie dies im Wesentlichen von Powell et al. (1989) beschrieben wird. Unter einer Anästhesie mit Isofluran wird ein 2F Katheter von Fogarty in die linke Hauptcarotisarterie eingeführt, um eine gleichförmige Deendothelialisierung zu bekommen. Sodann wird der Katheter entfernt, um die externe Carotis zwecks Verhinderung einer Blutung eine Ligatur angelegt, worauf sich die Tiere erholen können. Für diese Studie werden zwei Gruppen von 12 RoRo Ratten (mit einem Gewicht von etwa 400 g und einem Alter von etwa 24 Wochen) verwendet, nämlich eine Kontrollgruppe und eine Gruppe, die die Verbindung A erhält, wobei die Ratten vollständig randomisiert sind. Die Verabreichung der Verbindung A erfolgt durch eine kontinuierliche Infusion unter Verwendung von Minipumpen in einer Menge von 10 µg/kg/h ausgehend von 2 Tagen vor einer Verletzung mit einem Ballon (Tag – 3) bis zum Ende der Studie, nämlich bis zu 14 Tagen nach einer Verletzung durch den Ballon. Hierauf werden die Ratten mit Isofluran anästhesiert und mit 0,1 M mit Phosphat gepufferter Kochsalzlösung (PBS, pH 7,4) perfundiert und dann während 15 min mit 2,5%-igem Glutaraldehyd in Phosphatpuffer (pH 7,4) perfundiert. Sodann werden die Carotisarterien exzidiert, von umgebendem Gewebe befreit und in 0,1 M Cacodylat-Puffer (pH 7,4) getaucht, der 7% Sac-

charose enthält, worauf sich eine Inkubation über Nacht bei 4°C anschließt. Am darauffolgenden Tag werden die Carotiden nach Empfehlungen durch die Hersteller in Technovit 7100 eingebettet. Sodann erfolgt eine morphometrische Evaluierung der Querschnittsfläche des Mediums, der Neointima und des Lumens durch ein Abbildungsanalysesystem (MCID, Toronto, Kanada). Bei diesem Versuch zeigt die Verbindung A eine signifikante Inhibition einer neointimalen Verdickung.

[0054] Die obigen Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung A auch zur Verhinderung oder Bekämpfung von Graft-Gefäß-Krankheiten brauchbar ist, beispielsweise von Allotransplantat- oder Xenotransplantat-Vaskulopathien, wie Graft-Gefäß-Atherosklerose, beispielsweise in einem Organtransplantat, beispielsweise in Transplantaten von Herz, Lunge, Kombinationen von Herz und Lunge, Leber, Niere oder Pankreas, oder zur Verhinderung oder Behandlung einer Venen-Graft-Stenose, Restenose und/oder Vaskularokklusion nach einer vaskulären Schädigung, die beispielsweise verursacht ist durch Katheterisierungsverfahren oder Verfahren einer vaskulären Abschabung, wie einer perkutanen transluminalen Angioplastie, einer Laserbehandlung oder sonstiger invasiver Verfahren, die die Integrität der Vaskularintima oder des Vaskularendothels zerstören.

[0055] Die Verbindung A hat eine günstige Halbwertszeit für Plasma. Sie verfügt über eine Elimination der Halbwertszeit zwischen 15 und 30 h.

[0056] Für alle obigen Indikationen ist die erforderliche Dosis natürlich abhängig von beispielsweise dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Schwere des zu behandelnden Zustandes. Zufriedenstellende Ergebnisse lassen sich im Allgemeinen aber erreichen durch eine Verabreichung der Verbindung A in Mengen von etwa 1 µg bis 0,7 mg/kg/Tag. Eine subkutan indizierte Tagesdosis für Patienten liegt im Bereich von etwa 2 µg bis etwa 50 mg, vorzugsweise von etwa 0,01 mg bis etwa 40 mg, beispielsweise etwa 0,01 bis etwa 3 mg, was zweckmäßig in unterteilten Dosen von bis zu dreimal täglich in Form einer Einheitsdosis erfolgt, die beispielsweise etwa 0,5 µg bis etwa 25 mg, beispielsweise etwa 2 µg bis 20 mg, beispielsweise 2 µg bis 1,5 mg, der Verbindung A enthält.

[0057] Die Verbindung A kann in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Komplexes verabreicht werden. Solche Salze und Komplexe lassen sich in herkömmlicher Weise herstellen und zeigen etwa die gleiche Wirksamkeit wie die freie Verbindung. Weiter gehört zur vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung A in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder in Form eines Komplexes zusammen mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern enthält. Solche Zusammensetzungen können in herkömmlicher Weise formuliert werden. Weiter kann die Verbindung A auch in einer den Wirkstoff verzögert freigebenden Form (sustained release form) verabreicht werden, beispielsweise in Form von Implantaten, Mikrokapseln, Mikrokügelchen oder Nanokügelchen, die beispielsweise ein bioabbaubares Polymer oder Copolymer enthalten, in Form einer liposomalen Formulierung oder in Form eines Autogels, beispielsweise einer festen oder halb-festen Zusammensetzung, die nach Interaktion mit den Körperflüssigkeiten des Patienten zur Bildung eines Gels befähigt ist.

[0058] Die Verbindung A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Komplex hiervon lassen sich durch irgendeinen herkömmlichen Weg verabfolgen, beispielsweise parenteral, wie in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen, einschließlich beispielsweise der oben angegebenen verzögert freisetzen Formen, oral unter Anwendung herkömmlicher Absorptionsverbesserer, in einer nasalen Form oder als ein Suppositorium oder topisch, beispielsweise in der Form einer ophthalmischen Flüssigkeit, eines Gels, einer Salbe oder einer Suspension, beispielsweise einer liposomalen Formulierung von Mikrokügelchen oder Nanokügelchen, wie durch Instillation oder durch subkonjunktivale oder intraokulare oder periokulare Injektionen.

[0059] Entsprechend der obigen Ausführungen ist die obige Erfindung somit auch auf Folgendes gerichtet:

1. eine Verbindung A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Komplex hiervon zur Verwendung als ein Pharmazeutikum, und
2. eine Verbindung A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Komplex hiervon zur Verwendung bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für eine Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Störungen, wie dies oben dargelegt worden ist.

[0060] Die konjugierte Verbindung A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon eignen sich entweder als Abbildungsmittel, beispielsweise zur Visualisierung von Somatostatinrezeptor-positiven Geweben und Zellen, wie von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren und Metastasen, inflammatorischen oder antiimmunen Störungen, die Somatostatinrezeptoren entfalten, Tuberkulose oder Organabstoßungen nach Transplantationen, bei Komplexierung mit einem detektierbaren Element, beispielsweise einem γ-Strahlen oder Positronen

emittierenden Nuklid, einem fluoreszierenden Metallion oder einem paramagnetischen Ion, wie ^{111}In , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{86}Y , ^{68}Ga , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} oder Cr^{2+} , oder als ein Radiopharmazeutikum für die in vivo Behandlung von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren und Metastasen, rheumatoider Arthritis und schweren Inflammationszuständen, bei Komplexbildung mit einem α -Strahlen oder β emittierenden Nuklid oder mit Auger- e^- -Kaskaden, beispielsweise ^{90}Y , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{213}Bi oder ^{201}Tl , wie dies durch Standardtests belegt ist.

[0061] Besonders lässt sich beobachten, dass die konjugierte Verbindung A an Somatostatinrezeptoren bindet mit einem pKi Wert von etwa 8 bis 10. Die Verbindung des Beispiels 3 in Komplexbildung mit beispielsweise ^{111}In , ^{88}Y , ^{90}Y oder ^{177}Lu bindet im nM Bereich an die jeweiligen sst Subtypen in Übereinstimmung mit dem Bindungsprofil der Verbindung A.

[0062] Die Affinität der konjugierten Verbindung A und ihrer Komplexe für Somatostatinrezeptoren kann auch durch in vivo Tests unter Anwendung von Standardtestmethoden belegt werden, wie dies beispielsweise in GB 2 225 579 A beschrieben ist. So zeigt beispielsweise die Verbindung von Beispiel 3 in Komplexbildung mit beispielsweise ^{111}In , ^{88}Y , ^{90}Y oder ^{177}Lu eine signifikante Tumorkumulation bei 4 h nach einer Injektion in Mäuse oder Ratten, die einen exokrinen Pankreastumor tragen und hst2 Rezeptoren exprimieren.

[0063] Nach einer Verabreichung einer konjugierten Verbindung A in Form eines Komplexes, beispielsweise einer mit ^{111}In , ^{177}Lu , ^{86}Y oder ^{161}Tb komplexierten Verbindung A, in einer Dosis von 1 bis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in Markierung mit 0,1 bis 5 mCi als Radionuklid, vorzugsweise mit 0,1 bis 2 mCi, wird die Stelle des Tumors detektierbar.

[0064] Die konjugierte Verbindung A, die radiomarkiert ist mit einem α -Strahlen oder β emittierenden Radionuklid oder einem Nuklid mit Auger- e^- -Kaskaden, verfügt über eine antiproliferative und/oder zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen, die Somatostatinrezeptoren tragen, was beispielsweise durch Tests mit Nacktmäusen belegt wird.

[0065] Nacktmäuse werden inokuliert mit pankreatischen Tumorzellen AR42J der Ratte oder mit NCI-H69 humanen Zellen mit kleinzelligem Lungenkrebs, wie dies oben beschrieben ist. Nach Erreichung eines Volumens von 1 bis 2 cm^3 der Tumoren werden die Tiere in Kontrollgruppen und Behandlungsgruppen randomisiert. Eine konjugierte Verbindung A in komplexierter Form wird durch intraperitoneale oder intravenöse Injektionen verabreicht. Pro Maus werden Dosen von bis zum 40 mCi/kg gegeben. Die Größe der Tumoren wird mit einer Lehre bestimmt, wie dies oben ebenfalls beschrieben ist. Statistische Berechnungen erfolgen mittels des sogenannten Student T-Tests. Bei diesem Test ist eine transiente Schrumpfung des Tumors bis zu 50% gegenüber dem Anfang nach einer Woche zu beobachten und eine Verzögerung des Wachstums des Tumors während 2 Wochen nach einer einzelnen Verabreichung der Verbindung des Beispiels 3, die mit ^{90}Y komplexiert ist. Im Gegensatz dazu zeigen die Kontrollgruppen ein kontinuierliches Wachstum des Tumors mit einer Verdopplungszeit des Volumens von etwa 7 Tagen.

[0066] Bei einer Reihe spezieller oder alternativer Ausführungsformen offenbart die vorliegende Erfindung daher auch:

3. die Verwendung einer konjugierten Verbindung A, die mit einem detektierbaren Element komplexiert ist, für eine in vivo Detektion Somatostatinrezeptor-positiver Zellen und Gewebe, beispielsweise Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren und Metastasen, bei einem Subjekt und eine Aufzeichnung der Lokalisation der Zielrezeptoren durch diesen Komplex.

[0067] Die konjugierte Verbindung A in komplexierter Form für die Verwendung als Abbildungsmittel kann beispielsweise intravenös verabreicht werden, beispielsweise in Form injizierbarer Lösungen oder Suspensionen und vorzugsweise in Form einer einzelnen Injektion. Die Radiomarkierung kann vorzugsweise kurz vor der Verabreichung an ein Subjekt vorgenommen werden.

[0068] Bei Tieren kann ein indizierter Dosierungsbereich von 0,01 bis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ einer Verbindung A angezeigt sein, die mit 0,02 bis 0,5 mCi eines γ -emittierenden Radionuklids komplexiert ist. Bei größeren Säugern, beispielsweise bei Menschen, kann ein indizierter Dosierungsbereich von 1 bis 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ einer konjugierten Verbindung A angewandt werden, die beispielsweise mit 1 bis 100 mCi/ m^2 eines detektierbaren Elements, wie ^{111}In , ^{86}Y oder ^{177}Lu , komplexiert ist.

[0069] Zur vorliegenden Erfindung gehört daher auch:

4. die Verwendung einer konjugierten Verbindung A, die mit einem α - oder β -emittierenden Nuklid oder einem Nuklid mit Auger- e^- -Kaskaden komplexiert ist, für eine in vivo Behandlung von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren und Metastasen, und

5. die Verwendung einer konjugierten Verbindung A oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon, zur Herstellung eines Abbildungsmittels oder einer radiopharmazeutischen Zusammensetzung.

[0070] Die Dosen, die zur Praktizierung der radiotherapeutischen Verwendung der vorliegenden Erfindung angewandt werden, schwanken natürlich in Abhängigkeit beispielsweise vom zu behandelnden besonderen Zustand, beispielsweise der bekannten Radiotoxizität von normalen Organen, die Somatostatinrezeptoren exprimieren, dem Volumen des Tumors und der gewünschten Therapie. Im Allgemeinen wird diese Dosis auf Basis der Pharmakokinetik und der Verteilungsdaten der Radioaktivität berechnet, die mit gesunden Organen und auf Basis der beobachteten Aufnahme durch das Ziel erhalten werden. Ein β -emittierender Komplex einer konjugierten Verbindung A kann wiederholt verabreicht werden, beispielsweise über eine Zeitdauer von 1 bis 3 Monaten.

[0071] Ein bei Tieren indizierter Dosierungsbereich kann von 20 bis 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ der konjugierten Verbindung A reichen, die mit 15 bis 70 mCi eines α - oder β -emittierenden Nuklids oder eines Nuklids mit Auger- e^- -Kaskaden, beispielsweise ^{90}Y , ^{177}Lu oder ^{161}Tb , komplexiert ist. Bei größeren Säugern, wie beispielsweise bei Menschen, kann ein indizierter Dosierungsbereich von 1 bis 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ einer konjugierten Verbindung A angezeigt sein, die beispielsweise mit 1 bis 100 mCi/ m^2 eines α - oder β -emittierenden Nuklids oder eines Nuklids mit Auger- e^- -Kaskaden komplexiert ist, wie mit ^{90}Y , ^{177}Lu oder ^{161}Tb .

[0072] Die konjugierte Verbindung A in komplexierter Form für eine Verwendung als ein radiotherapeutisches Mittel kann nach jedem herkömmlichen Weg verabreicht werden, beispielsweise intravenös, beispielsweise in Form injizierbarer Lösungen. Diese Verbindung A kann zweckmäßig auch durch Infusion verabfolgt werden, beispielsweise durch eine Infusion während 15 bis 60 min. In Abhängigkeit von der Stelle des Tumors kann die Verabreichung möglichst nahe an der Stelle des Tumors, nämlich beispielsweise mittels eines Katheters, erfolgen. Zur vorliegenden Erfindung gehört auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine konjugierte Verbindung A in Form der freien Base oder in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, oder in Komplexform mit einem detektierbaren oder radiotherapeutischen Mittel, zusammen mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern.

[0073] Eine Verbindung A oder die konjugierte Verbindung A in komplexierter Form eignet sich auch zur Abbildung oder Behandlung eines Somatostatinrezeptors, der Tumoren exprimiert oder akkumuliert, wie Pituitariatumoren, gastro-enteropankreatische Tumoren, karzinoide Tumoren, Tumoren des Zentralnervensystems, der Brust, der Prostata, unter Einschluss eines fortgeschrittenen Hormon-refraktären Prostatakrebses, Ovarialtumoren oder Colontumoren, kleinzelligem Lungenkrebs, maligner Darmobstruktion, Paraganglioma, Nierenkrebs, Hautkrebs, Neuroblastome, Pheochromocytome, medullare Thyroidkarzinome, Myelome, Lymphome, Hodgkin und nicht-Hodgkin Lymphome, Knochentumoren und Metastasen hiervon, und auch autoimmune oder inflammatorische Störungen, beispielsweise rheumatoide Arthritis, Grave-Krankheit oder sonstige inflammatorische Augenkrankheiten.

[0074] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist daher eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine konjugierte Verbindung A oder einen Komplex hiervon umfasst, zusammen mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Verdünnungsmitteln hierfür. Solche Zusammensetzungen können in herkömmlicher Weise hergestellt und präsentiert werden, beispielsweise zur Abbildung, in Form eines Bausatzes, der zwei separate Dosierungen umfasst, wobei eine das Radionuklid und die andere die konjugierte Verbindung A ist, mit Instruktionen zu deren Vermischung. Für eine Radiotherapie kann die konjugierte Verbindung A in komplexierter Form, vorzugsweise auch in der Form einer heißen flüssigen Formulierung vorliegen.

[0075] Die Verbindung A oder eine konjugierte Verbindung A in komplexierter Form kann als der einzige Wirkstoff verabreicht werden oder in Konjunktion mit beispielsweise einem Adjuvant für andere Wirkstoffe. So kann eine Verbindung A beispielsweise in Kombination mit einem Immunsuppressivum verwendet werden, beispielsweise mit einem Calcineurininhibitor, beispielsweise Cyclosporin A oder FK 506, einem makrocyclischen Lacton mit immunsuppressiven Eigenschaften, beispielsweise Rapamycin oder 40-O-(2-Hydroxyethyl)-rapamycin (RAD), einem Ascomycin mit immunsuppressiven Eigenschaften, beispielsweise ABT-281, ASM981 und dergleichen, mit Kortikosteroiden, Cyclophosphamid, Azathiopren, Methotrexat, Leflunomid, Mizoribin, Mycophenolsäure oder einem Salz hiervon, beispielsweise Myfortic[®], Mycophenolatmofetil, 15-Deoxyspergualin oder einem immunsuppressiven Homologen, Analogen oder Derivat hiervon, einem beschleunigenden Lymphozyten-beheimatenden Mittel, wie FTY720, immunsuppressiven monoklonalen Antikörpern, wie monoklonalen Antikörpern für Leukozytenrezeptoren, beispielsweise MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 oder Liganden hiervon, sonstige immunmodulatorische Verbindungen, wie ein rekombinantes Bindungsmolekül, das wenigstens einen Teil der extrazellulären Domain von

CTLA4 oder einer Mutante hiervon enthält, beispielsweise wenigstens einen extrazellulären Teil von CTLA4 oder eine Mutante hiervon, der an eine nicht-CTLA4 Proteinsequenz gebunden ist, wie an CTLA4lg, die beispielsweise als ATCC 68629 bezeichnet wird, oder eine Mutante hiervon, wie LEA29Y, Adhäsionsmolekülinhibitoren, wie LFA-1 Antagonisten, ICAM-1 oder ICAM-3 Antagonisten, VCAM-4 Antagonisten oder VLA-4 Antagonisten. Die Verbindung A kann auch in Kombination mit einem antiinflammatorischen Mittel, einem GH Sekretagenrezeptor modulierenden Mittel, wie Ghrelin oder Hexarelin, einem GH Rezeptorantagonisten, wie Pegvisomant, einem Insulinsekretagen oder einem die Insulinsekretion verbessernden Mittel, wie einem Sulfonylharnstoff, beispielsweise Tolbutamid, Chlorpropamid, Tolazamid, Acetohexamid, 4-Chlor-N-[(1-pyrrolidinylamino)-carbonyl]-benzolsulfonamid (Glycopyramid), Glibenclamid (Glyburid), Gliclazid, 1-Butyl-3-metanylharnstoff, Carbutamid, Glibonurid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glybuthiazol, Glibuzol, Glyhexamid, Glymidin, Glypinamid, Phenbutamid oder Tolylycyclamid, einem kurz wirkenden nicht-Sulfonylharnstoff, einem Derivat eines oral wirksamen insulinotropen Mittels, wie einem kurz wirkenden Insulinhancer wie Meglitinid oder Repaglinid, einem Phenylethylsäurederivat wie Nateglinid, einem DPP IV Inhibitor, wie 1-{2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)-amino]-ethylamino}-acetyl-(2S)-cyanopyrrolidindihydrochlorid, LAF237, GLP-1 oder einem GLP-1 Agonistenanalogon, einem Insulinsensitizer, einen durch einen Peroxisomproliferator aktivierten Rezeptor eines γ -Agonisten (PPAR γ), wie Glitazon, wie (S)-((3,4-Dihydro-2-(phenylmethyl)-2H-1-benzopyran-6-yl)-methylthiazolidin-2,4-dion (Anglitazon), 5-[[4-(3-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (Darglitazon), 5-[[4-(1-Methylcyclohexyl)-methoxy]-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (Ciglitazon), 5-[[4-(2-(1-Indolyl)-ethoxy)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (BM-13.1246), 5-(2-Naphthylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion (AY-31637), Bis-{4-[[2,4-dioxo-5-thiazolidinyl]-methyl]-phenyl}-methan (YM268), 5-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyethoxy]-benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-Phenyl-1-cyclopropancarboxylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (DN-108), 5-[[4-(2-(2,3-Dihydroindol-1-yl)-ethoxy)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-Chlorphenyl)-2-propinyl]-5-phenylsulfonyl]-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-Chlorphenyl)-2-propinyl]-5-(4-fluorphenylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion, 5-[[4-(2-Methyl-2-pyridinylaminoethoxy)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (Rosiglitazon), 5-[[4-(2-(5-Ethyl-2-pyridyl)-ethoxy)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (Pioglitazon), 5-[[4-((3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)-methoxy)-phenyl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (Troglitazon), 5-[6-(2-Fluorbenzyloxy)-naphthalin-2-ylmethyl]-thiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-[[2-(2-Naphthyl)-benzoxazol-5-yl]-methyl]-thiazolidin-2,4-dion (T-174) oder 5-(2,4-Dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-2-methoxy-N-(4-trifluormethylbenzyl)-benzamid (KRP297), einem nicht-Glitazontyp, wie ein N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosinanalogon, wie GI-262570, oder einem Oxolidindion, wie JTT501, einem dualen PPAR γ /PPAR α Agonisten, wie DRF-554158, NC-2100 oder NN-622, einem retinoiden X-Rezeptoragonisten oder ein Retinoid, wie 2-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-cyclopropyl]-pyridin-5-carbonsäure, 4-[[3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-2-carboxyl]-benzoesäure, 9-cis-Retinoesäure oder ein Analogon, Derivat oder pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon, einer Proteintyrosinphosphatase-Kinase 1B, einem Kinase-3 Inhibitor für eine Glucogensynthase, einer nicht Peptidylinsulin-mimenden Verbindung mit einem kleinen Molekül, wie L-783,281 oder CLX-901, oder einer niedrigen Dosis von Insulin, ein Glutamin, einem Inhibitor für eine Fructose-6-phosphat-amidotransferase, einem Inhibitor für eine Glucose-6-phosphatase, einem Biguanid, wie Metformin, einem Inhibitor für eine Fructose-1,6-bisphosphatase, einem Inhibitor für eine Glycogenphosphorylase, wie CP-91149, einem Antagonisten für einen Glucagonrezeptor, wie CP-99711, NNC 92-1687, L-168,049 oder BAY27-9955, einer Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, einem Kinaseinhibitor für eine Pyruvatdehydrogenase, einem Inhibitor für eine α -Glucosidase, wie 4",6"-Dideoxy-4"-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexenylamino]-maltotriose oder O-4,6-Dideoxy-4"-[[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexen-1-yl]-amino]- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucopyranose (Acarbose), N-(1,3-Dihydroxy-2-propyl)-valiolamin (Voglibose) oder Miglitol, einen Inhibitor für eine Magenentleerung, wie GLP-1, CCK-8 und Amylin, wie Pramlintid, einem Mittel mit antiangiogenen Wirkungen, beispielsweise ein Benzoporphyrin, wie Verteporfin oder Midostaurin, oder einem 4-Pyridylmethylphthalazin.

[0076] Die Verbindung A oder eine konjugierte Verbindung A in komplexierter Form kann auch verwendet werden in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel, beispielsweise einem Chemotherapeutikum, wie Paclitaxel, Gemcitabin, Cisplatin, Doxorubicin, 5-Fluoruracil oder Taxol, einem hormonalen Mittel oder Antagonisten, beispielsweise einem Antiandrogen, oder Mitoxantron, besonders im Fall von Prostatakrebs, oder ein Antiöstrogen wie Letrozol, besonders im Fall von Brustkrebs, ein Antimetabolit, ein Pflanzenalkaloid, einem Modifikator für eine biologische Antwort, vorzugsweise ein Lymphokin oder ein Interferon, einem Inhibitor für eine Proteintyrosin-Kinase und/oder eine Serin/Threonin Kinase, oder ein Mittel mit einem anderen oder unbekanntem Wirkungsmechanismus, beispielsweise irgendein Epothilon oder Epothilonderivat, oder ein makrocyclisches Lacton, wie Rapamycin, RAD oder CCI779.

[0077] Wird die Verbindung A oder eine konjugierte Verbindung A in komplexierter Form in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff angewandt, dann können die Dosen des co-verabreichten Wirkstoffs natürlich schwanken in Abhängigkeit von der Art des verwendeten Co-Wirkstoffs, dem verwendeten speziellen Wirkstoff, dem zu behandelnden Zustand und so weiter. Unter einer Co-Verabreichung oder einer kombinierten Verabreichung und dergleichen, wie dies hierin verwendet wird, soll verstanden werden, dass davon auch eine Verabreichung der jeweils ausgewählten Therapeutika an einen einzelnen Patienten umfasst ist, und Behandlungsvorschriften eingeschlossen sein sollen, bei denen die Wirkstoffe notwendigerweise nicht über den gleichen Verabreichungsweg oder zur gleichen Zeit verabfolgt werden.

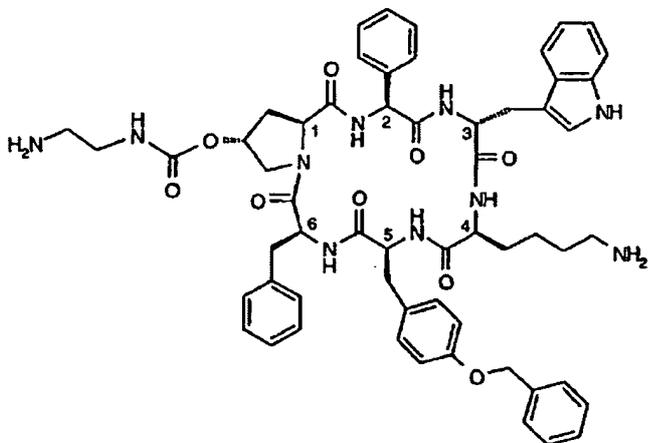
[0078] Entsprechend der obigen Ausführungsformen gehört zu einem wiederum weiteren Aspekt der Erfindung auch:

6. eine pharmazeutische Kombination, die umfasst a) einen ersten Wirkstoff, der die Verbindung A oder eine konjugierte Verbindung A in einer komplexierten Form ist, und b) einen Co-Wirkstoff, wie dies oben definiert ist.

[0079] Die besondere erfindungsgemäße Kombination ist natürlich abhängig von der Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Störungen, wie beispielsweise eine Kombination mit einem Immunsuppressivum für beispielsweise die Verhinderung oder Behandlung einer chronischen Graft-Abstoßung, eine Kombination mit einem Insulinsekretagen, einem Verbesserer für eine Insulinsekretion, einem Insulinsensitizer oder einer mäßigen Dosis an Insulin für die Behandlung von Diabetes oder Komplikationen hiervon, eine Kombination mit einem antiinflammatorischen Mittel für die Verhinderung oder Behandlung inflammatorischer Krankheiten oder Störungen, eine Kombination mit einem Mittel, das antiangiogenetische Wirkungen zeigt für die Verhinderung oder Behandlung von beispielsweise einem Makulaödem oder eine Degeneration oder bei Krebs oder eine Kombination mit einem Chemotherapeutikum zur Anwendung bei Krebs.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin eine der Aminogruppen optional in geschützter Form vorliegt, oder ein Salz oder Komplex hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 in ungeschützter Form, in Form eines Salzes.

3. Verbindung nach Anspruch 2 als ein Monosalz oder ein Disalz.

4. Verbindung nach Anspruch 3 in der Form eines Acetatsalzes, Benzoatsalzes, Aspartatsalzes oder Pamoatsalzes.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 durch Cyclisierung eines linearen Peptids in geschützter, an ein Polymer gebundener oder ungeschützter Form in solcher Weise, dass die gewünschte Verbindung erhalten wird und dann die Schutzgruppen optional entfernt werden und das so erhaltene gewünschte Produkt in freier Form oder in Form eines Salzes gewonnen wird.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Aminoseitenkette von Pro an einen Chelatbildner konjugiert ist und optional komplexiert ist mit einem detektierbaren oder radiotherapeutischen Element.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon in Assoziation mit ein oder mehr pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmitteln oder Trägern hierfür.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 in einer verzögert freisetzenden Form oder in einer topischen Form.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7 für die Verwendung in Kombination mit einem immunsuppressiven Mittel, einem antiinflammatorischen Mittel, einem Modulationsmittel für einen GH Sekretagonenrezeptor, einem GH Rezeptorantagonisten, einem Insulinsekretagonen, einem insulinsekretionsverbesserer, einem Insulinsensitizer, einer niedrigen Dosis an Insulin, einem antiangiogenetische Effekte aufweisenden Mittel oder einem chemotherapeutischen Mittel.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung einer enterokutanen und pankreatikokutanen Fistel, eines irritablen Darmsyndroms, von inflammatorischen Störungen und Krankheiten, einer polyzystischen Nierenkrankheit, eines Dumping-Syndroms, eines wässrigen Diarrhöesyndroms, einer auf AIDS bezogenen Diarrhöe, einer durch eine Chemotherapie induzierten Diarrhöe, einer akuten oder chronischen Pankreatitis, einer Gastrointestinalblutung, von Tumoren und Malignitäten, einer Angiogenese, eines Makulaödems, von Störungen, die mit einer Choroidalneovaskularisation zusammenhängen, einer proliferativen Retinopathie, von Graft-Gefäß-Krankheiten, einer Venengraftstenose, einer Restenose und einer Vaskularokklusion nach einer Vaskularschädigung.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Akromegalie.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung gastrointestinaler Hormon-sekretierender Tumoren.

13. Verwendung nach Anspruch 12, worin der gastrointestinale Hormon-sekretierende Tumor ein karzinoider Tumor ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen