

CH 677 449 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 677 449 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 37/02
A 61 K 31/19

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 2556/88

㉔ Anmeldungsdatum: 05.07.1988

③① Priorität(en): 10.07.1987 GB 8716324
10.07.1987 GB 8716326

㉔ Patent erteilt: 31.05.1991

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.05.1991

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑦② Erfinder:
Cavanak, Thomas, Dr., Biel-Benken BL
Harris, Alan, Dr., Basel

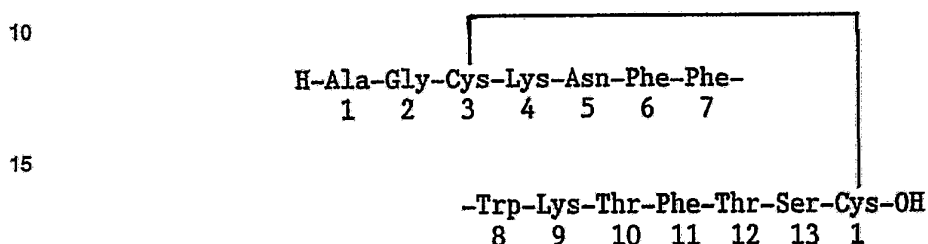
⑤④ **Somatostatinanaloga und Milchsäure mit pharmazeutischen Eigenschaften und deren Verwendung.**

⑤⑦ Beschrieben wird ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend ein Somatostatinanalogon. Das pharmazeutische Präparat enthält Milchsäure und ist lokal besser verträglich beim Einspritzen. Dieses pharmazeutische Präparat eignet sich für die Behandlung von Brustkrebs.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend Milchsäure und ein geradkettiges oder cyclisches, von dem natürlichen Somatostatin verschiedenen Peptid mit der biologischen Wirksamkeit von Somatostatin als Somatostatinanalogon und die Verwendung dieses Somatostatinanalogons zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs.

Somatostatin ist ein Tetradecapeptid mit folgender Struktur



20 Somatostatin besitzt GH-, Magen-, Insulin- und Glucagon- hemmende Eigenschaften. Jedoch hat es eine kurze Wirkungszeit. Um dieses Problem zu lösen, wurden langwirkende Somatostatinanaloga hergestellt. Diese Produkte werden meistens injiziert, was schmerzvoll ist, besonders bei wiederholten Injektionen.

25 Es wurde nun gefunden, dass parenterale Präparate, welche ein Somatostatinanalogon, besonders Octreotid oder Derivate davon, enthalten, besser ertragen werden, wenn diese Präparate Milchsäure enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist ein pharmazeutisches Präparat, welches ein Somatostatinanalogon und Milchsäure enthält.

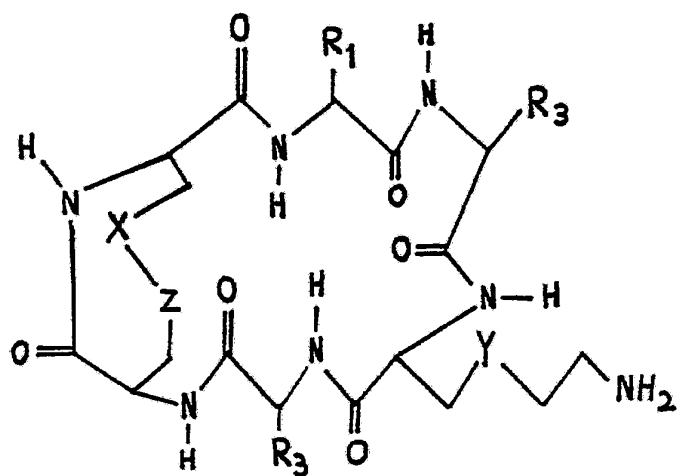
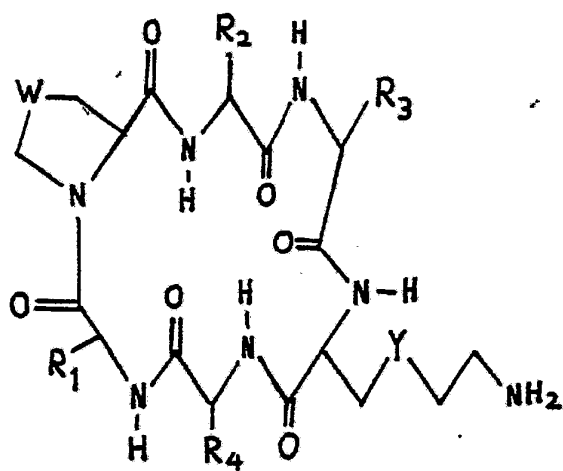
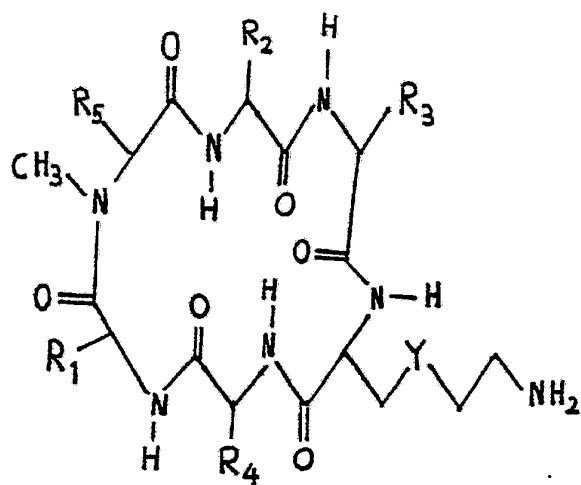
30 Unter Analogon werden geradkettige oder zyklische, von dem natürlichen Somatostatintetradecapeptid abgeleitete, Polypeptide verstanden, bei denen eine oder mehrere Aminosäureeinheiten fehlen und/oder durch einen oder mehrere Aminosäurereste ersetzt sind und/oder eine oder mehrere funktionelle Gruppen durch eine oder mehrere andere funktionelle Gruppen ersetzt sind und/oder mehrere Gruppen durch eine oder mehrere andere isosterische Gruppen ersetzt sind. Der Ausdruck
35 «Analogon» umfasst auch die entsprechenden Zuckerderivate. Im allgemeinen werden hiervon alle modifizierten Derivate biologisch aktiver Peptide umfasst, die über eine qualitativ ähnliche Wirksamkeit wie das nicht modifizierte Somatostatinspeptid verfügen. Im folgenden werden diese Verbindungen als erfindungsgemäss verwendete Verbindungen bezeichnet.

40 Zyklische und geradkettige Somatostatinanalogen sowie Somatostatinanalogen mit Brückenglied, sind bekannt. Solche Verbindungen und ihre Herstellung sind beispielsweise in den US Patentschriften 4 310 518 und 4 235 886, in den Europäischen Patentanmeldungen EP-A 1 295; 70 021; 215 171; 203 031; 214 872; 143 307 und in der belgischen Patentschrift 900 089 beschrieben.

Wenn die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen einen Zuckerrest enthalten, ist dieser vorzugsweise an eine N-terminale Aminogruppe und/oder an wenigstens eine Aminogruppe des Peptids gebunden, das in einer Seitenkette vorhanden ist. Solche Verbindungen und ihre Herstellung sind beispielsweise in WO 88/02 756 beschrieben.

Erfindungsgemäss sind folgende Verbindungen bevorzugt:

A. Verbindungen der Formeln I, II und III.



65

worin
W für S oder (CH₂)_s worin s für 0, 1 oder 2 steht;

das Symbol X oder Z S und das andere S oder CH₂ bedeutet;

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

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
 5 substituier- Benzyl oder durch einen 5- oder 6gliedrigen heterozyklischen Ring substituier- Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

R₃ gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Halogen substituier-
 10 tes 3-Indolylmethyl,

R₄ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Hydroxyalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
 15 tes Benzyl und

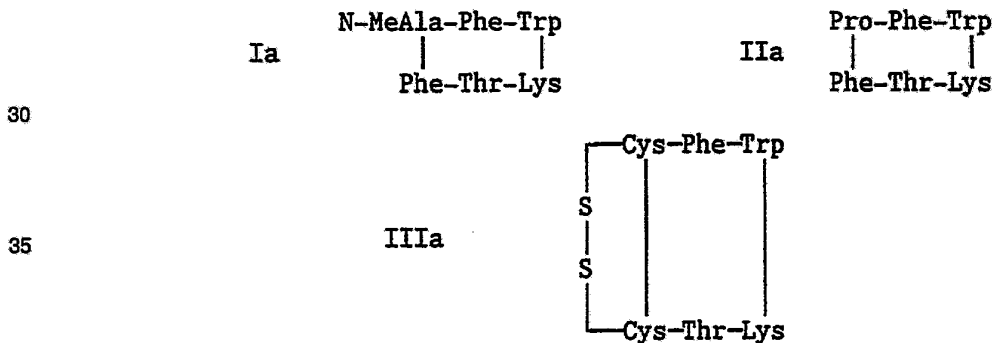
R₅ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
 20 tes Benzyl bedeutet.

Als Beispiele für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen können Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sec-Butyl und Pentyl in Betracht kommen. Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen können beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert.-Butoxy und Pentoxy sein. Durch Halogen wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. 5- oder 6gliedrige heterozyklische Ringe sind vorzugsweise solche, die 1 oder 2 Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome enthalten, wie beispielsweise Imidazol, Furan, Thiazol, Pyrazol und Pyridin.

Die Verbindungen der Formeln I, II und III können mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, was zur Bildung von optischen Isomeren führt. Jedes asymmetrische Zentrum in den Aminosäuren, welche diese zyklischen Hexapeptide bilden, kann in D- oder L-Form vorliegen.

Geeignete zyklische Hexapeptide der Formeln I, II und III können beispielsweise folgende sein:

25



40

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

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

55

Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind:

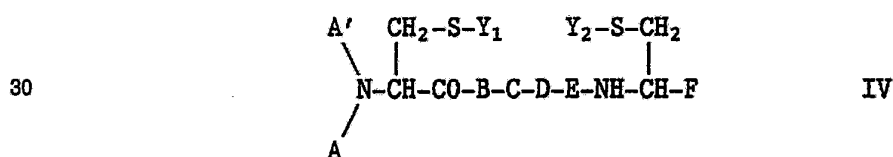
- 60 Cyclo-(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe) (12)
 Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe) (13)
 Cyclo-(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe) (14)
 Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe) (15)
 Cyclo-(Pro-Phe-D-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe) (16)
 Cyclo-(Pro-Phe-L-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe) (17)
 Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe) (18)

65

Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind:

5	Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr)	(19)
	Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val)	(20)
10	Cyclo-(Cys-Cys-Tyr-L-Trp-Lys-Val)	(21)
	Cyclo-(Cys-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr)	(22)
15	Cyclo-(Cys-Cys-Phe-L-Trp-Lys-Thr)	(23)
	Cyclo-(Cys-Cys-His-D-Trp-Lys-Thr)	(24)
20	Cyclo-(Cys-Cys-His-D-Trp-Lys-Val)	(25)
	Cyclo-(Cys-Cys-Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr)	(26)

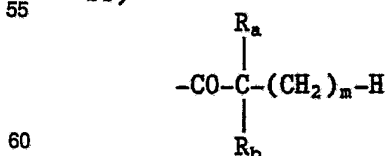
25 B. Verbindungen der Formel IV



35 worin
A für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen oder für eine Gruppe der Formel RCO- steht, wobei

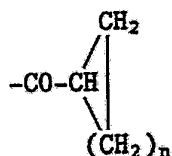
- 40 i) R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 11 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, oder
ii) RCO-
a) einen gegebenenfalls im Ring durch Fluor, Chlor, Brom, NO₂, NH₂, OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und/oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituierten L- oder D-Phenylalaninrest,
b) den Rest einer anderen als oben unter a) definierten natürlichen α -Aminosäure oder einer entsprechenden D-Aminosäure, oder
c) einen Dipeptidrest, worin die einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden sind und aus den
45 oben unter a) und/oder b) definierten Resten ausgewählt werden, bedeuten, wobei die α -Aminogruppe der Aminosäurereste a) und b) und die N-terminale Aminogruppe des Dipeptidrestes c) gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen mono- oder di-alkyliert sind,
A' für Wasserstoff oder, falls A Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen bedeutet, auch für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht,
50 Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander für
aa) Wasserstoff, oder

55 bb)



65 worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4
R_a CH₃ oder C₂H₅ und
R_b H, CH₃ oder C₂H₅ bedeutet, oder

cc)

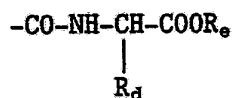


worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder
dd)



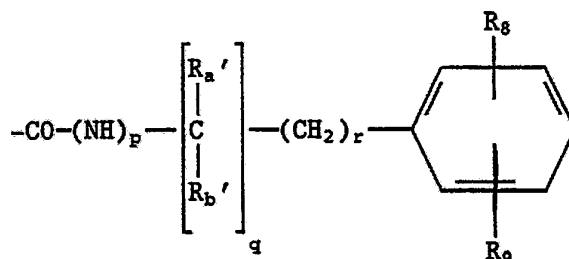
worin R_c einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, oder

ee)



worin R_d den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen α -Aminosäure, z.B. Wasserstoff, und
 R_e einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet,

ff)



worin R_a' und R_b' unabhängig voneinander Wasserstoff, CH_3 oder C_2H_5

R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen

p 0 oder 1,

q 0 oder 1 und

r 0, 1 oder 2 bedeuten,

oder Y_1 und Y_2 zusammen für eine Bindung stehen,

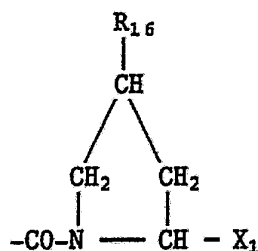
B für Phe oder im Phenylrest durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiertes Phe, oder NaphthylAla

C für gegebenenfalls im Benzolring durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiertes L- oder D-Trp, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann

D für Lys, ThiaLys, γ F-LyS, δ F-Lys oder Orn, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann, oder 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly

E für Thr, Ser, Val, Phe, Ile oder Aminoisobuttersäurerest

F für COOR_7 , $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ oder



R_7 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen

R_{10} für Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters

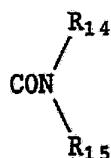
R_{11} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, jedoch falls R_{12} für $-CH(R_{13})-X_1$ steht, nur für Wasserstoff oder Methyl

R_{12} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder

R_{13}
 $-CH-X_1$

R_{13} für den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen Aminosäure, z.B. Wasserstoff oder CH_2OH , oder für einen $[HO-CH_2-CH_2-]$, $[HO(CH_2)_3-]$ oder $[-CH(CH_3)OH]$ -Rest,

X_1 für $COOR_7$, CH_2OR_{10} oder



R_{14} für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen

R_{15} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, und

R_{16} für Wasserstoff oder Hydroxy stehen,

wobei die Reste B, D und E in L-Form und die Reste in den Stellungen 2 und 7 sowie die Reste Y_{1ee} und Y_{2ee} in D- oder L-Form vorliegen können, sowie die Salze und Komplexe dieser Polypeptidderivate.

In der vorliegenden Formel IV steht «Halogen» für Fluor, Chlor oder Brom. Folgende Bedeutungen, einzeln oder in Kombinationen, sind bevorzugt:

1. A steht vorzugsweise für Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, besonders Phenylethyl, oder für einen Rest $RCO-$. Ganz bevorzugt steht A für $RCO-$.

1.1. R bedeutet vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 11 C-Atomen oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, besonders Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, ganz besonders Phenylethyl, oder $RCO-$ hat die Bedeutung a), b) oder c).

1.2. Falls $RCO-$ die Bedeutung a), b) oder c) hat, sind die α -Aminogruppe der Aminosäurereste a) und b) und die N-terminale Aminogruppe des Dipeptidrestes c) vorzugsweise nicht alkyliert oder durch Alkyl mit 1 bis 12, besonders 1 bis 8 C-Atomen monoalkyliert, ganz bevorzugt monomethyliert. Ganz besonders ist die N-terminale Aminogruppe nicht alkyliert.

1.3. Falls $RCO-$ die Bedeutung a) hat, steht es vorzugsweise für einen gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen alkylierten L- oder D-Phenylalanin- oder -Tyrosinrest. Vorzugsweise steht $RCO-$ für einen L- oder D-Phenylalaninrest oder einen L- oder D-N-(C_{1-8} Alkyl)-Phenylalaninrest, besonders für einen D-Phenylalaninrest oder D-N-(C_{1-8} Alkyl)-Phenylalaninrest, ganz besonders für einen D-Phenylalanin- oder D-(N-Methyl)-Phenylalaninrest.

1.4. Falls $RCO-$ die Bedeutung b) oder c) hat, ist es vorzugsweise ein lipophiler Rest. Bevorzugte Bedeutungen für b) sind α -Aminosäurereste mit Seitenkette, z. B. Leucin- und Norleucinreste, wobei diese Reste die L- oder D-Konfiguration haben können. Bevorzugte Bedeutungen für c) sind Dipeptidreste, worin die einzelnen Aminosäurereste identisch oder verschieden sein können und eine Bedeutung wie oben für b) und c) als bevorzugt angegeben haben.

1.5. $RCO-$ hat ganz besonders eine Bedeutung wie oben unter a) definiert, speziell die bevorzugten Bedeutungen von a).

2. B ist vorzugsweise B', wobei B' Phe oder Tyr ist.

3. C ist vorzugsweise C', wobei C' (D)Trp ist.

4. D ist vorzugsweise D', wobei D' Lys, MeLys, Lys(eMe), besonders Lys bedeutet.

5. E ist vorzugsweise E', wobei E' für den Rest einer natürlichen α -Aminosäure verschieden von Val steht. E' ist vorzugsweise Thr.

6. F ist vorzugsweise F', wobei F' einen Rest der Formel



besonders



(R₁₁ = H oder CH₃)

20 bedeutet. Der Rest -CH(R₁₃)-X₁ liegt vorzugsweise in der L-Form vor. Vorzugsweise hat F' eine andere Bedeutung als ThrNH₂ wenn E' Thr ist.

6.1. R₁₁ ist vorzugsweise Wasserstoff.

6.2. Als an das α-Kohlenstoffatom einer Aminosäure gebundene Substituent, beispielsweise wie H₂N-CH(R₁₃)-COOH, bedeutet R₁₃ einen Aminosäurerest, insbesondere Wasserstoff, vorzugsweise -CH₂OH, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₃-OH, -CH(CH₃)OH, Isobutyl oder Benzyl, besonders -CH₂OH oder -CH(CH₃)OH.

6.3. X₁ ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel



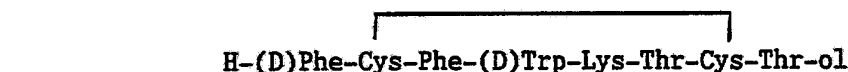
oder -CH₂OR₁₀, insbesondere -CH₂OR₁₀, wobei R₁₀ vorzugsweise Wasserstoff ist oder eine Bedeutung wie unten unter 7. definiert, hat. R₁₀ bedeutet ganz bevorzugt Wasserstoff.

7. Als Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters, steht R₁₀ vorzugsweise für HCO, Alkylcarbonyl mit 2 bis 12 C-Atomen, Phenylalkylcarbonyl mit 8 bis 12 C-Atomen oder Benzoyl.

8. Die in Stellung 2 und 7 stehenden Reste haben vorzugsweise die L-Konfiguration.

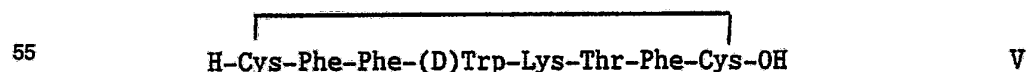
9. Y₁ und Y₂ stehen vorzugsweise zusammen für eine Bindung.

Eine ganz bevorzugte Verbindung der Formel IV ist die Verbindung IVa

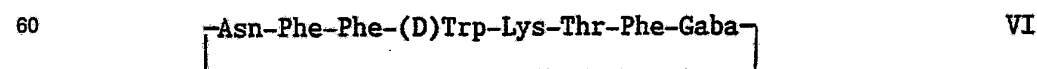


50 auch Octreotid genannt.

C. Verbindungen der Formeln V bis VIII



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



[siehe Europäische Patentanmeldungen EP-A 1 295 und 78 100 994.9]

65

MeAla-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Phe

VII

5 [siehe Veber et al. Life Sciences, 34, 1371-1378 (1984) und EP-A 70 021], auch als Cyclo (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) bekannt.

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

VIII

10

[siehe R.F. Nutt et al. Klin. Wochenschr. (1986) 64 (Suppl. VII) 71-73]

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform vorliegen. Als Säureadditionssalze kommen solche mit organischen Säuren, polymeren Säuren oder anorganischen Säuren in Frage. Als Beispiele für Säureadditionssalze seien die Hydrochloride und Acetate genannt. Unter Komplexen sind solche an sich bekannten Verbindungen zu verstehen, die beim Zusatz anorganischer Substanzen, wie Salze oder Hydroxide (z.B. Ca-, Zn-Salze) und/oder beim Zusatz polymerer organischer Stoffe entstehen.

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Sie können zweckmässig als Polyacetat-Polyhydrate eingesetzt werden. Typische Peptidkonzentrationen liegen in dem Bereich 85 bis 95%.

Erfindungsgemäss, zusätzlich zu dem Somatostatinanalogon und der Milchsäure, enthält vorzugsweise das pharmazeutische Präparat auch eine basische Verbindung. Die basische Verbindung ist so ausgewählt und zweckmässig in solch einer Menge eingesetzt, dass das Präparat auf einen pH-Wert von 4 bis 4.5, vorzugsweise 4.2, gepuffert ist. Bevorzugte basische Verbindungen sind Natriumhydroxid und Natriumbicarbonat.

Vorzugsweise enthält das pharmazeutische Präparat der Erfindung auch Wasser. Das Präparat kann in gleicher Weise wie bekannte Präparate, welche beispielsweise Essigsäure und Natriumacetat enthalten, eingesetzt werden. Zweckmässig wird das pharmazeutische Präparat parenteral, beispielsweise subkutan verabreicht. Typische Dosierungen für s.c. Verabreichungen enthalten 0.05 bis 1 mg eines erfindungsgemäss verwendeten, zuvor definierten Peptids pro ml, besonders 0.1 bis 1 mg/ml, vorzugsweise 1- oder 2mal täglich oder durch Dauerinfusion verabreicht. Das pharmazeutische Präparat kann in der gleichen Dosis und in der gleichen Weise wie andere bekannte Präparate, die die gleiche Wirksubstanz enthalten, verwendet werden.

Das Verhältnis Milchsäure zu der erfindungsgemäss verwendeten Verbindung liegt vorzugsweise im Bereich von ca. 1:1 bis ca. 40:1, vorzugsweise 5:1 bis 40:1. Die Milchsäure wird vorzugsweise in hydrierter Form eingesetzt, beispielsweise als 88% reine Verbindung.

Ein geeignetes pharmazeutisches Präparat ist beispielsweise ein Präparat, das pro ml 0.05 bis 1 mg einer erfindungsgemäss verwendeten Verbindung, 2 bis 4 mg Milchsäure, besonders in 88% reiner Form, eine zur Einstellung des pH-Wertes auf 4.2 entsprechende Menge Natriumbicarbonat oder Natriumhydroxid und steriles Wasser enthält.

Das erfindungsgemässe pharmazeutische Präparat kann noch weitere Zutaten enthalten, beispielsweise ein Konservierungsmittel, z.B. Phenol, und/oder ein Mittel zur Einstellung der Isotonizität, z.B. Mannit oder Natriumchlorid. Phenol wird vorzugsweise zugesetzt, wenn das Präparat in Multidose Fläschchen eingefüllt wird.

Wenn zur Einstellung der Isotonizität Mannit eingesetzt wird, wird es vorzugsweise in einer Menge verwendet, die 5,5 Gew.-% des Präparates nicht übersteigt. Vorzugsweise liegt das Verhältnis von Mannit zur Milchsäure im Bereich von ca. 10:1 bis 20:1.

Wenn Natriumchlorid zugesetzt wird, wird es vorzugsweise in einem Verhältnis zur Milchsäure von 1:1 bis 20:1, besonders 2:1 bis 10:1, verwendet.

Das pharmazeutische Präparat der Erfindung kann nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise durch Mischen des Somatostatinanalogons mit der Milchsäure und den weiteren Zutaten in der gewünschten Menge. Vorzugsweise wird das Somatostatinanalogon zuerst in Wasser (Injektionsqualität) gelöst. Das Präparat wird vorteilhaft unter sterilen und aseptischen Bedingungen hergestellt. Es wird anschliessend in Ampullen oder Fläschchen abgefüllt. Das Abfüllen kann, um eine Degradierung zu verhindern, unter Kohlendioxyd oder einem anderen inerten Gas, vorzugsweise Kohlendioxyd, durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe pharmazeutische Präparat weist die Eigenschaft auf, lokal bei einer Injektion besser verträglich zu sein als Präparate, welche Essigsäure und Natriumacetat enthalten, beispielsweise solche mit der Verbindung IVa. Insbesondere ist die parenterale Verabreichung, beispielsweise die Injektion des Präparates der Erfindung, weniger schmerzhaft.

Zusätzlich zu der verbesserten lokalen Verträglichkeit weist das erfindungsgemässe Präparat, das grundsätzlich ein Polypeptid enthält, gute Stabilitätseigenschaften auf.

Das pharmazeutische Präparat der Erfindung ist besonders für die Behandlung von Brustkrebs indiziert.

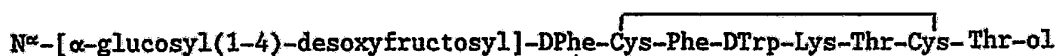
Brustkrebs ist die häufigste Krebskrankheit bei der Frau über 40 und eine Haupttodesursache. Die Erfindung kann von Bedeutung sein sowohl bei hormonabhängigen, z.B. oestrogenabhängigen, als auch hormonunabhängigen Tumoren. Brustkrebs ist eine Krankheit, für welche noch viele Bemühungen benötigt werden, um jede Art von Erleichterung zu finden.

5 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formeln I, II und III, die Verbindungen der Formel IV, worin B die Bedeutung von B', C die von C', D die von D', E die von E' und F die von F' hat und ihre Derivate, welche einen Zuckerrest tragen, besonders die durch eine Amadori- oder Heyns-Umlagerung aus einer natürlichen oder synthetisch zugänglichen Monosaccharid, Disaccharid oder Oligosaccharid erhalten werden können, und die Verbindungen der Formeln V bis VIII wie oben definiert, eine Wirkung
10 auf Patientinnen mit Brustkrebs haben; beispielsweise stoppen diese Verbindungen den Krankheitsfortschritt wie z.B. durch eine längere und breitere Antwortwirkung gezeigt werden kann.

Bevorzugte, mit einem Zuckerrest modifizierte Somatostatinanalogon, sind beispielsweise diejenigen, die in WO 88/02 756 beschrieben sind.

Ganz bevorzugt ist die Verbindung IVb

15



20 Die Wirkung von Somatostatinanalogon, wie oben definiert, auf Patientinnen mit Brustkrebs, kann in folgenden klinischen Studien gezeigt werden:

In einem ersten klinischen Versuch wurden 5 Patientinnen mit Brustkarzinom behandelt. Diese Patientinnen hatten keine vorherige systemische Behandlung der Metastasis (Adjuvansbehandlung wird nicht berücksichtigt) und wiesen einen leichten Zugang zu den Venen auf. Die Patientinnen haben PS 0 oder 1
25 und können nachklimakterisch sein.

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können in kontinuierlicher Weise parenteral verabreicht werden, beispielsweise mit Hilfe einer Pumpe in einer Menge von beispielsweise 0.5 bis 2 mg pro 24 Stunden, mindestens 3 Tage lang.

Der IGF-Wachsumsfaktor wurde bestimmt und es wurde eine Herabsetzung der Ausscheidung gefunden.
30

Eine zweite kontrollierte Studie kann wie folgt durchgeführt werden:

In einer zweiten Prüfung wurden mindestens 14 Patientinnen mit Brustkrebs mit den erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen behandelt und die Intensität und die Dauer der Wirkung bestimmt.

35 In diese Prüfung werden Patientinnen mit durch histologische Biopsie festgestelltem Brustkrebs (Drüsenanalyse-EOA) einbezogen. Ihre Krankheit hat die metastatische Phase mit oder ohne messbare und bewertbare örtliche Beschränkung erreicht. Gewünschtenfalls werden Patientinnen einbezogen, welche anderen konventionellen Therapien wie chirurgische Behandlung, Strahlentherapie, andere Chemotherapie und/oder Hormontherapie widerstehen.

40 Die Patientinnen weisen mindestens ein Röntgenschussziel auf, welches messbar und bewertbar wie ein kutaner oder sub-kutaner primitiver metastatischer Tumor ist. Er kann gangliär oder viszeral sein. Vorzugsweise werden Patientinnen einbezogen, deren Läsionen sich im letzten Monat vor der klinischen Prüfung weiterentwickelt und welche eine Überlebenschance von mindestens 3 Monaten haben.

Folgende Patientinnen werden vorzugsweise ausgeschlossen:

45 – Patientinnen, bei welchen das einzige Diagnosekriterium für Brustkrebs auf biologischen Modifikationen beruht

– Patientinnen mit einer embryonalen Karzinomantigenpathologie

– Patientinnen mit Ascites, Pleuraerguss, Lungenkarzinomlymphangitis, oder Knochenbestimmung als einziges metastatisches Symptom,

50 – Patientinnen, welche für ein einziges Schussziel mit Strahlen weniger als acht Wochen vor der Aufnahme in die Studie behandelt wurden; jedoch können diese Patientinnen einbezogen werden, wenn eine Weiterentwicklung während dieser Zeit bewiesen werden kann,

– Patientinnen mit einer einzigen Hirnbestimmung

– Patientinnen, welche einen anderen bösartigen Tumor, mit Ausnahme eines Karzinoms in situ im Cervix uteri oder eines Spino- oder basalen Hautzellenkrebses, aufweisen, und

55 – Patientinnen, welche nicht regelmässig zur Konsultation kommen können.

Durch Ausschluss dieser Patientinnen kann die Wirksamkeit der Verbindungen deutlicher gezeigt werden. Trotzdem können die zu dieser Ausschlusskategorie gehörenden Patientinnen auch mit den erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen behandelt werden.

60 Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können in einer gleichen oder in kleinerer Menge als oben in der ersten klinischen Prüfung angegeben, vorzugsweise in zwei Dosierungen, eine morgens und die zweite abends, verabreicht werden. Die Behandlung dauert mindestens 3 Monate oder bis zur vollkommenen Remission. Die Wirkung kann nach herkömmlichen Methoden verfolgt werden, beispielsweise nach den IUCC-Kriterien, wie zum Beispiel Weiterentwicklung, Stabilisierung, teilweise oder vollständige Remission. Die Bewertung wird an den Tagen 0, 15, 45, 60 und 90 durchgeführt.

65 Eine dritte klinische Studie kann wie folgt durchgeführt werden:

Patientinnen mit Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium werden behandelt. Zusätzlich wird ihr Brustkrebs, durch Autoradiographie von benachbarten Gewebsschnitten, mit einem Radioligand, z.B. ^{125}I -[Leu⁸, D-Trp²², Tyr²⁵]-Somatostatin-28 oder ^{125}I -Tyr³-Analogon der Verbindung IVa, auf den Somatostatinrezeptorgehalt untersucht. Die Patientinnen leiden unter fortgeschrittener Krankheit mit Parametern, welche nach IUCC-Kriterien (z.B. Erscheinung von neuen Läsionen, Entwicklung der bestehenden metastatischen Läsionen) messbar und bewertbar sind und auf primäre hormonale und/oder zytotoxische Therapie nicht reagieren. Wie schon für die 2. klinische Studie angegeben, werden auch hier für diese Prüfung Patientinnen ausgeschlossen, welche eine frühere oder gleichzeitige Malignität an anderen Stellen besitzen, mit Ausnahme von durch Konusbiopsie festgestelltem Karzinom in situ am Cervix uteri und entsprechend behandeltem basalem oder squamösem Hautzellenkrebs.

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen können in einer gleichen oder in einer kleineren Menge als in der 2. Studie, verabreicht werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen parenteral verabreicht, beispielsweise subkutan, besonders in kontinuierlicher Weise mit einer tragbaren Spritzpumpe (Infusionspumpe). Die Behandlung dauert mindestens 2 Monate oder bis zur vollkommenen Remission. Die Wirkung kann nach bekannten Methoden verfolgt werden, beispielsweise gemäss den IUCC-Kriterien. Die Bewertung wird an den Tagen 0, 30 und 60 durchgeführt. Alle Läsionen werden bei jeder Untersuchung gemessen und falls multiple Läsionen vorhanden sind, wird eine Anzahl von 5 repräsentativen Läsionen für die Bestimmung ausgewählt. Wenn die Produktsumme der Diameter von jeder einzelnen Läsion oder von den 5 ausgewählten Läsionen um 50% oder mehr abnimmt, wird dieser Zustand als rückbildend bezeichnet.

Die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen, beispielsweise Octreotid, werden z.B. parenteral, beispielsweise subkutan, oder peroral verabreicht. Die Dosis kann im selben Verhältnis stehen wie für die Behandlung von gastro-pankreatischen endokrinen Tumoren (GI) wie Vipomas, oder von Acromegalie, bis zu 10mal diese Menge. Bevorzugter Bereich entspricht ca. 4- bis 10mal der für die Behandlung von GI-Tumoren oder Acromegalie eingesetzten Menge.

Beispielsweise im Fall von Octreotid, werden die GI-Tumore am Anfang mit einer Dosis von 0.05 mg einmal oder 2mal täglich durch subkutane Injektionen behandelt. Die Dosis kann dann bis 0.2 mg 3mal täglich erhöht werden. Für die Behandlung von Acromegalie kann täglich eine Dosis von 100 bis 300 µg s.c. verabreicht werden. Octreotid ist bis mindestens 1 mg verträglich.

Geeignete Tagesdosen für Octreotid bei der Verwendung zur Behandlung von Brustkrebs liegen im Bereich von 0.1 bis 1 mg/kg/s.c., vorzugsweise 0.2 bis 1 mg s.c. Octreotid wird vorzugsweise parenteral in Form eines Präparates mit Milchsäure, wie oben definiert, verabreicht. Die Verbindung IVb (Octreotid mit einem Zuckerrest) wird vorzugsweise peroral verabreicht, beispielsweise in einer Dosis von 2 µg bis 20 mg p.o., vorzugsweise 300 bis 5000 µg p.o. Geeignete Einheitsdosen können beispielsweise ca. 0.5 µg bis ca. 10 mg der Verbindung IVb enthalten.

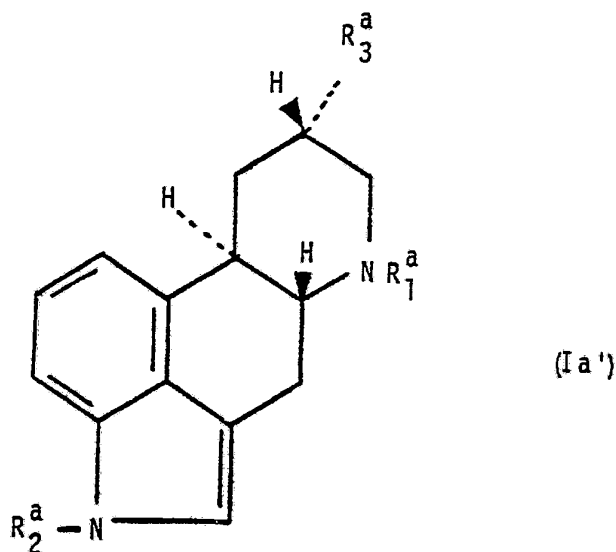
Vorzugsweise können die erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen, wie oben definiert, auch zusammen mit einem Dopaminagonist für die Behandlung von Brustkrebs verwendet werden.

Ein bevorzugter Dopaminagonist ist beispielsweise Bromocriptin, vorzugsweise in der Mesylatsalzform.

Als weiteres Beispiel von Dopaminagonisten kann auch N,N-Diethyl-N'-[(3α-4α, 10αβ-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-hydroxy-1-propyl-3-benzo[quinoliny]lsulfamid, auch als CV bekannt, vorzugsweise in Chlorhydratform, genannt werden.

Bevorzugte Verbindungen sind weiter auch Ergotderivate mit niedrigem Molekulargewicht, d.h. Verbindungen, welche keinen Peptidrest in Stellung 8 tragen. Diese Verbindungen können beispielsweise eine Aminogruppe, z.B. eine Acylamino-, Ureido- oder Sulfaminogruppe, oder eine Thiomethylgruppe in Stellung 8, welche gegebenenfalls mit, beispielsweise, einer oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, tragen. Die Verbindungen enthalten zweckmässig eine Einzelbindung in der Stellung 9, 10 des Ergolinringes.

Bevorzugt sind die 8α-Sulfamoylamino-ergoline, beispielsweise solche der Formel I'a



worin R^a unter anderem auch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen
 R^a unter anderem auch Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, und
 R^a unter anderem auch $-\text{NHSO}_2\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alkyl}]_2$ bedeutet.

Als bevorzugte Beispiele können folgende genannt werden:

a) 1,6-Dimethyl-8 α -(N,N-dimethylsulfamoylamino)-ergolin I (auch unter dem Namen Mesulergin bekannt)

b) 6-n-Propyl-8 α -(N,N-diethylsulfamoylamino)-ergolin I oder N,N-Diethyl-N'-(6-propylergolin-8 α -yl)sulfamid, vorzugsweise in Form des Chlorhydrats, auch als CPQ bekannt (hier als Verbindung C bezeichnet)

c) N,N-Diethyl-N'-[(8 α -1-ethyl-6-methyl-ergolin-8-yl)]-sulfamid, vorzugsweise in Form des Chlorhydrats.

Ganz bevorzugt ist die Verbindung C.

Weitere bevorzugte Verbindungen sind beispielsweise:

i) 3-(9,20-Didehydro-6-methyl-ergolin-8 α -yl)-1,1-diethyl-harnstoff (auch unter dem Namen Lisurid bekannt, vorzugsweise als Hydrogenmaleat eingesetzt)

ii) 6-n-Propyl-8 α -methylmercaptomethyl-ergolin I (auch unter dem Namen Pergolid bekannt, vorzugsweise als Mesylat eingesetzt)

iii) Transhydrolisurid, auch unter dem Namen Tergurid bekannt, mit dem chemischen Namen von 3-(6-Methyl-ergolin-8 α -yl)-1,1-diethyl-harnstoff, beispielsweise wie in den DE-OS 3 135 305 und 3 124 714 beschrieben

iv) 6-n-Propyldihydro-lisurid, auch unter dem Namen Protergurid mit der chemischen Bezeichnung 3-(6-n-Propyl-ergolin-8 α -yl)-1,1-diethyl-harnstoff bekannt

v) 6- und 2- substituierte, beispielsweise 6-n-Propyl- und/oder 2-Methyl- oder Bromoderivate des Tergurids, Lisurids und Protergurids, beispielsweise wie in den europäischen Patentanmeldungen EP-A₁ 21 206 und 160 842 beschrieben. Als Beispiele können 2-Bromergurid, oder 2-Bromolisurid, vorzugsweise als Chlorhydrat, genannt werden

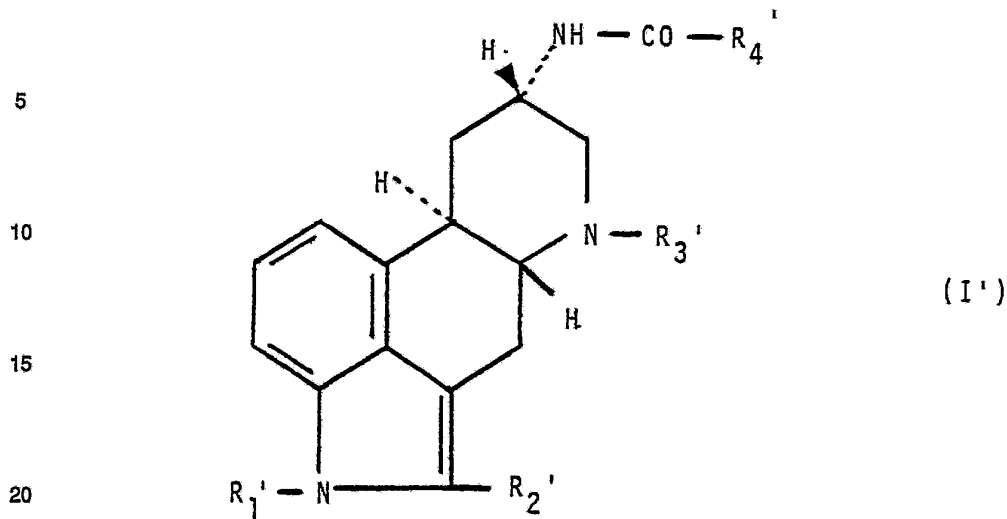
vi) Metergolin, auch als (+)-N-(Carboxy)-1-methyl-9,10-dihydrolysergaminbenzylester bekannt,

vii) Dosergosid, auch als N-(1S, 2R, 3E)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3-heptadecanyl)-6-methyle-ergolin-8 β -carboxamid,

viii) FCE-21 336, auch unter der Bezeichnung von 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-3-(6-alkyl-ergolin-8'-beta-carbonyl)-harnstoff bekannt, vorzugsweise als Diphosphat eingesetzt,

ix) GYKI-32 887, auch unter der Bezeichnung von 6-Methyl-8-(N-mesyl-N-2-azidoethyl)ergolen bekannt, vorzugsweise als Bimaleat eingesetzt, beispielsweise wie in USP 4 299 836 beschrieben.

Eine Gruppe von Verbindungen umfasst die Verbindung der Formel I'



worin

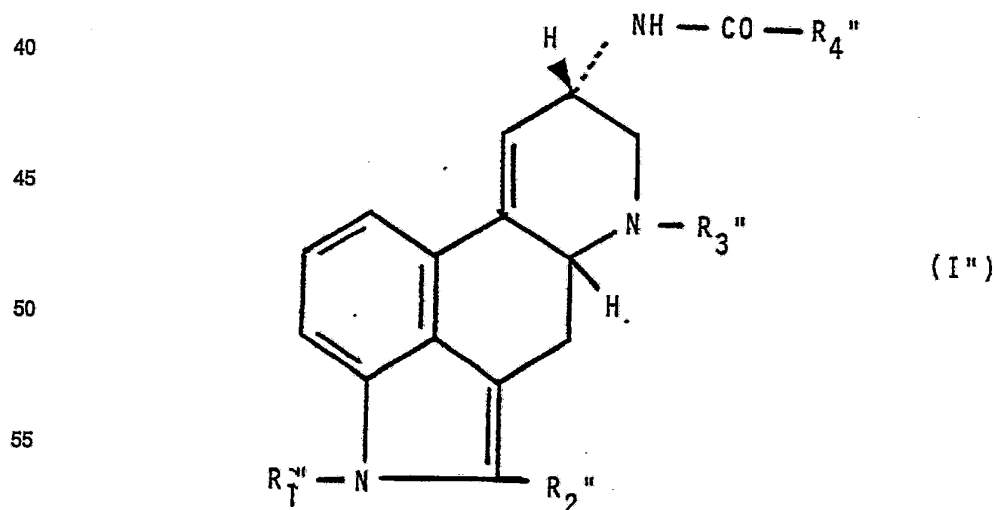
R₁' Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

R₂' Wasserstoff, Chlor, Brom oder Methyl

R₃' Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkenyl mit 3 bis 5 C-Atomen, wobei die doppelte Verbindung nicht auf dem zum Stickstoff benachbarten Kohlenstoff steht, und

R₄' Alkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, Adamantyl, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mit je 1 bis 3 C-Atomen und/oder durch Trifluoromethyl, Hydroxy, Nitro, Amino, Monoalkyl- und Dialkylamino mit je 1 bis 3 C-Atomen substituiertes Phenyl, oder Phenyl kondensiert mit einem 5- oder 6gliedrigen nicht-aromatischen, heterozyklischen Ring, welcher 1 oder 2 zwischen Sauerstoff- und Stickstoffatomen ausgewählte Heteroatome enthält, bedeutet, beispielsweise wie in der britischen Patentschrift 2 152 507 A beschrieben, zum Beispiel (5R,8S,10R)-2,6-dimethyl-8 α -pivaloylamino-ergolin, vorzugsweise als Chlorhydrat eingesetzt, und das 2-Chlorderivat, nämlich (5R,8S,10R)2-Chloro-6-methyl-8 α -pivaloylamino-ergolin.

Eine weitere Gruppe von Dopaminagonisten umfasst die Verbindungen der Formel I'



worin

R_1'' , R_2'' , R_3'' und R_4'' jeweils die Bedeutungen wie oben für R_1 , R_2 , R_3 und R_4 definiert, haben, mit der Massgabe, dass, wenn R_2 Wasserstoff ist, weder R_3 noch R_4 Methyl ist, beispielsweise die Verbindungen worin $R_1 = H$ und $R_2 = Br$ oder besonders Methyl, $R_3 = CH_3$ und $R_4 = \text{tert.-Butyl}$, beispielsweise wie in der britischen Patentschrift 2 169 291A beschrieben.

Diese Dopaminagonisten können beispielsweise in freier Form oder in pharmazeutisch akzeptabler Säureadditionssalzform, z.B. in Form des Chlorhydrats, Maleats oder Mesylats verwendet werden.

Die Dopaminagonisten können in Kombination mit den erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen in der zweiten klinischen Studie verwendet werden. Sie werden in einer täglichen Dosis wie für das Herabsetzen der Prolaktin-Ausscheidung verabreicht. Beispielsweise, wenn eine Kombination mit Bromocriptin für die Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird, wird Bromocriptin in einer Dosis von 5 mg p.o. 2mal täglich verabreicht.

In Übereinstimmung mit dem Vorstehenden sieht die vorliegende Erfindung ferner Folgendes vor:

a) die Verwendung eines Somatostatinanalogons der Formeln I bis III, der Formel IV worin B die Bedeutung von B', C diejenige von C', D diejenige von D', E diejenige von E', F diejenige von F' hat und A, A', Y₁ und Y₂ jeweils eine Bedeutung wie oben definiert haben und ihre Zucker-modifizierten Derivate, vorzugsweise diejenigen, die durch eine Amadori- oder Heyns-Umlagerung aus einem natürlichen oder einem synthetisch zugänglichen Monosaccharid, Disaccharid oder Oligosaccharid erhältlich sind, und der Formeln V bis VIII, in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Brustkrebs, beispielsweise von hormonabhängigen oder -unabhängigen Brustkarzinomen und/oder Brusttumoren mit Somatostatinrezeptoren; besonders eines parenteralen oder peroralen Präparates, beispielsweise ein Präparat für subkutane Injektion; und/oder

b) Verwendung eines Somatostatinanalogons zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs wie oben in a) definiert, wobei ein Dopaminagonist in Kombination mit dem Somatostatinanalogon verabreicht wird.

Das erfindungsgemässe pharmazeutische Präparat, welches eine Verbindung wie oben definiert und Milchsäure enthält, ist besonders für die Behandlung von Brustkrebs geeignet, besonders für eine kontinuierliche Infusion. Die Verabreichung kann kontinuierlich während 24 Stunden, mit guter, lokaler Verträglichkeit für die Patientinnen, durchgeführt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die pharmazeutischen Präparate der Erfindung

1. Ampullen

	Bsp. 1	Bsp. 2	Bsp. 3	Bsp. 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
Natriumbicarbonat	bis pH 4.2	bis pH 4.2	bis pH 4.2	bis pH 4.2
Wasser (zur Injektion)	bis 1 ml	bis 1 ml	bis 1 ml	bis 1 ml
Kohlendioxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

	Bsp. 5
Octreotid*	0.2 mg
NaCl	7.5 mg
Milchsäure (88%)	3.4 mg
Natriumbicarbonat	bis pH 4.2
Wasser (zur Injektion)	bis 1 ml
Kohlendioxid	q.s.

2. Fläschchen

	Bsp. 6
Octreotid*	0.2 mg
Mannit	45.0 mg
Milchsäure (88%)	3.4 mg
Phenol	5.0 mg
Natriumbicarbonat	bis pH 4.2
Wasser (zur Injektion)	bis 1 ml
Kohlendioxid	q.s.

* Peptidacetatgehalt von 87%

Diese Präparate werden nach bekannten Methoden hergestellt. Sie können 50literweise hergestellt werden, was ca. 43 000 Ampullen von 1 ml oder 8400 Fläschchen ergibt. Das Präparat wird filtriert (z.B. durch ein 0,2- μ -Sieb unter 0,5 bar), mit Kohlendioxid behandelt und in Ampullen oder Fläschchen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt.

5

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend Milchsäure und ein geradkettiges oder cyclisches, von dem natürlichen Somatostatin verschiedenes Peptid oder ein entsprechendes Zuckerderivat davon mit der biologischen Wirksamkeit von Somatostatin als Somatostatinanalogon.

10

2. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 1, enthaltend Milchsäure und ein geradkettiges oder cyclisches von dem natürlichen Somatostatin verschiedenes Peptid mit der biologischen Wirksamkeit von Somatostatin als Somatostatinanalogon.

15

3. Ein Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat zusätzlich noch eine basische Verbindung enthält, wobei das Präparat einen pH-Wert von 4 bis 4.5 aufweist.

4. Ein Präparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat zusätzlich noch ein Mittel zur Einstellung der Isotonizität enthält.

5. Ein Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid als Somatostatinanalogon eine Verbindung der Formel I, II oder III ist,

20

25

30

35

40

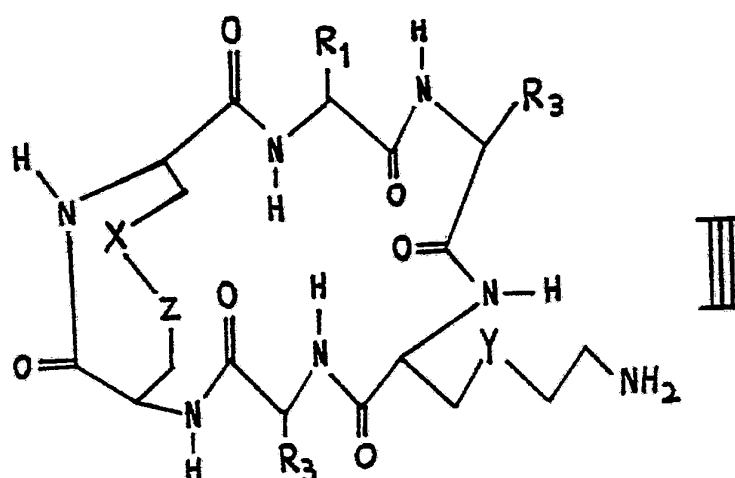
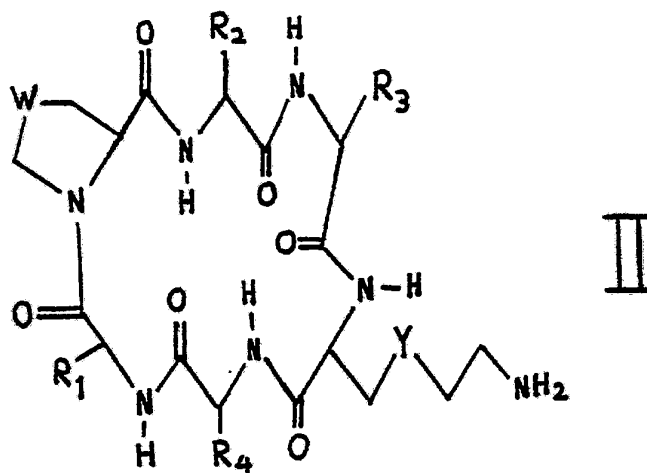
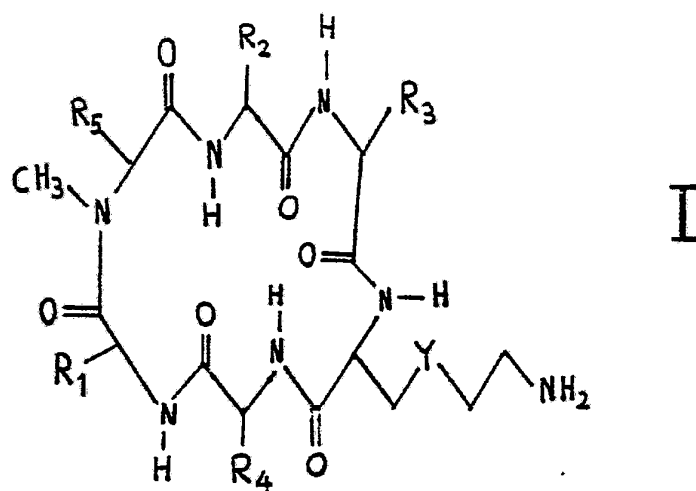
45

50

55

60

65



65 worin
W für S oder (CH₂)_s worin s für 0, 1 oder 2 steht;

das Symbol X oder Z S und das andere S oder CH₂ bedeutet;

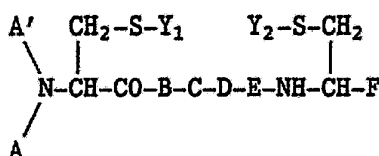
Y für S oder (CH₂)_t worin t für 0, 1 oder 2 steht

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
tes Benzyl oder durch einen 5- oder 6gliedrigen heterozyklischen Ring substituier-
tes Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

R₃ gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Halogen substituier-
tes 3-Indolylmethyl,

R₄ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Hydroxyalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
tes Benzyl und

R₅ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituier-
tes Benzyl bedeutet,
der Formel IV



worin

A für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen oder für eine Gruppe der Formel
RCO- steht, wobei

i) R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 11 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, oder

ii) RCO-

a) einen gegebenenfalls im Ring durch Fluor, Chlor, Brom, NO₂, NH₂, OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und/oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituierten L- oder D-Phenylalaninrest,

b) den Rest einer anderen als oben unter a) definierten natürlichen α-Aminosäure oder einer entsprechenden D-Aminosäure, oder

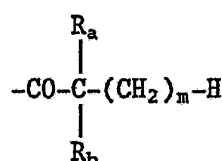
c) einen Dipeptidrest, worin die einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden sind und aus den oben unter a) und/oder b) definierten Resten ausgewählt werden, bedeuten, wobei die α-Aminogruppe der Aminosäurereste a) und b) und die N-terminale Aminogruppe des Dipeptidrestes c) gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen mono- oder di-alkyliert sind,

A' für Wasserstoff oder, falls A Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen bedeutet, auch für Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht,

Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander für

aa) Wasserstoff, oder

bb)

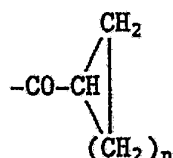


worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4

R_a CH₃ oder C₂H₅ und

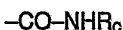
R_b H, CH₃ oder C₂H₅ bedeutet, oder

cc)



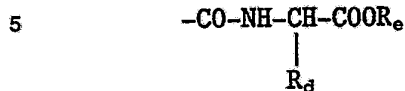
worin n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet, oder

dd)



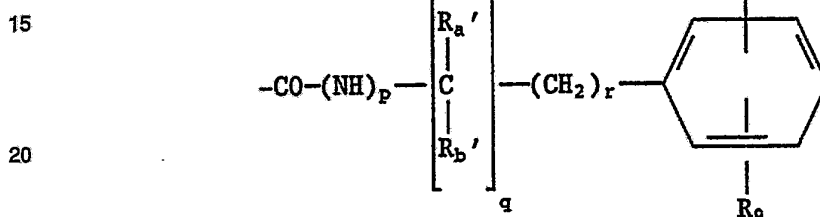
worin R_c einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, oder

ee)



10 worin R_d den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen α -Aminosäure und R_e einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet,

ff)



worin

25 R'_a und R'_b unabhängig voneinander Wasserstoff, CH_3 oder C_2H_5

R_8 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen

p 0 oder 1,

q 0 oder 1 und

30 r 0, 1 oder 2 bedeuten,

oder Y_1 und Y_2 zusammen für eine Bindung stehen,

B für Phe oder im Phenylrest durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiertes Phe, oder NaphthylAla

35 C für gegebenenfalls im Benzolring durch Halogen, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiertes L- oder D-Trp, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann

D für Lys, Thialys, γ F-Lys, δ F-Lys oder Orn, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann, oder 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly

E für Thr, Ser, Val, Phe, Ile oder Aminoisobuttersäurerest

40 F für COOR_7 , $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CO---NR}_{11}\text{R}_{12}$ oder



R_7 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen

R_{10} für Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters

55 R_{11} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, jedoch falls R_{12} für $\text{---CH(R}_{13}\text{)---X}_1$ steht, nur für Wasserstoff oder Methyl

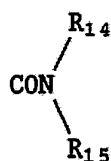
R_{12} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder



R_{13} für den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen Aminosäure oder für einen $[\text{HO---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}]$ -, $[\text{HO(CH}_2)_3\text{---}]$ - oder $[\text{---CH(CH}_3\text{)OH}]$ -Rest,

65 X_1 für COOR_7 , $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$ oder

5

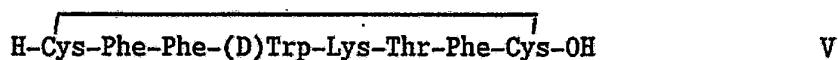


10

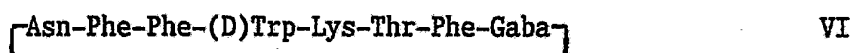
R₁₄ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen
 R₁₅ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, und
 R₁₆ für Wasserstoff oder Hydroxy stehen,
 wobei die Reste B, D und E in L-Form und die Reste in den Stellungen 2 und 7 sowie die Reste Y_{1ee}) und
 Y_{2ee}) in D- oder L-Form vorliegen können,
 oder der Formeln V, VI, VII oder VIII

15

20



25



30



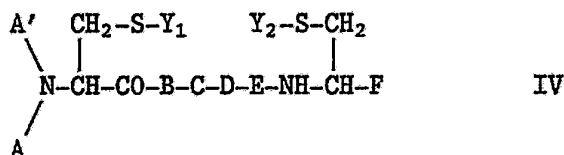
35

in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform, ist.

6. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Peptid Octreotid ist.

7. Verwendung eines geradkettigen oder cyclischen, von dem natürlichen Somatostatin verschiedenen Peptids als Somatostatinanalogon der Formel I, II, III, V, VI, VII oder VIII wie in Anspruch 5 definiert oder der Formel IV,

40



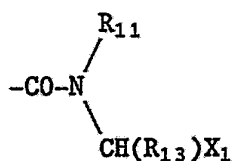
45

50

worin A, A', Y₁ und Y₂ eine Bedeutung wie im Patentanspruch 5 definiert haben, und
 B für Phe oder Tyr,
 C für (D)Trp
 D für Lys, MeLys, Lys (εMe)
 E für den Rest einer natürlichen α-Aminosäure verschieden von Val steht, und
 F einen Rest der Formel

55

60

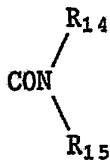


65

worin R₁₁
 Wasserstoff oder Methyl, R₁₃ einen am α-C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen Aminosäure oder
 einen [-CH₂CH₂OH]-, [-(CH₂)₃-OH]- oder [-CH(CH₃)OH]-Rest und X₁ COOR₇,

CH₂OR₁₀ oder

5



10

bedeutet, worin

R₇ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

R₁₀ für Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters,

R₁₄ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und

15

R₁₅ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen, Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen steht in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs.

20

8. Verwendung eines geradkettigen oder cyclischen, von dem natürlichen Somatostatin verschiedenen Peptids in Form eines entsprechenden Zuckerderivates mit der biologischen Wirksamkeit von Somatostatin als Somatostatinanalogon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Brustkrebs.

9. Verwendung eines Peptids gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Zuckerderivat

25

N^α-[α-glucosyl(1-4)-desoxyfructosyl]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol

ist.

30

10. Verwendung der Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusammen mit einem Dopaminagonist kombiniert werden.

35

40

45

50

55

60

65