



(19) Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 30 727 T2 2005.09.22



(12)

# **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) FP 0 941 082 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 30 727.1

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP97/06408**

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 951 219.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/022100

(86) PCT-Anmelddatq: 17.11.1997

(87) Veröffentlichungstag

(3) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **28.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 15.09.1999

(97) Veröffentlichungstag

(37) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 22.09.2005

(11) Veröffentlichungstag: 11.10.2011 | Amtsblatt: 22.10.2011

(30) Unionspriorität:

(30) Unionspriorität: <b>9624038</b>	19.11.1996	GB	(84) Benannte Vertragsstaaten: <b>AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE</b>
(73) Patentinhaber: <b>Novartis AG, Basel, CH</b>			(72) Erfinder: <b>COTTENS, Sylvain, CH-4108 Witterswil, CH; HOF, Paul, Robert, CH-4460 Gelterkinden, CH; WENGER, Roland, CH-4125 Riehen, CH</b>
(74) Vertreter: <b>Spott &amp; Weinmiller, 80336 München</b>			

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON 1,3-PROPANEDIOL DERIVATEN

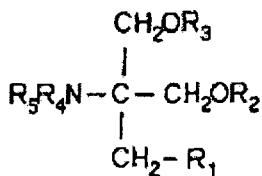
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, 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 betrifft eine neue Verwendung für eine Verbindungsklasse, die 2-Amino-1,3-propandiole umfasst.

**[0002]** Verbindungen zur Verwendung gemäß der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



worin

$\text{R}_1$  steht für eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls von einem gegebenenfalls substituierten Phenyl getrennt oder unterbrochen sein können, und

jedes der  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  unabhängig voneinander für H oder Niederalkyl steht, in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform.

**[0003]** Wenn die Kohlenwasserstoffkette als  $\text{R}_1$  substituiert ist, ist sie vorzugsweise substituiert durch Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy oder Carboxy. Wenn die Kohlenwasserstoffkette getrennt oder unterbrochen ist durch ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, ist die Kohlenwasserstoffkette vorzugsweise unsubstituiert. Wenn der Phenylrest substituiert ist, ist er vorzugsweise substituiert durch Halogen, Nitro, Amino, Methoxy, Hydroxy oder Carboxy.

**[0004]** Solche Verbindungen sind offenbart in EP 0 627 406 A1.

**[0005]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, bei denen  $\text{R}_1$  für eine gerade oder verzweigte, vorzugsweise gerade, Alkylkette steht mit 13 bis 20 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Nitro, Halogen, Amino, Hydroxy oder Carboxy, und besonders bevorzugt solche, bei denen  $\text{R}_1$  für Phenylalkyl steht, das substituiert ist durch eine gerade oder verzweigte  $\text{C}_{6-14}$ -Alkylkette, die gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, und die Alkylgruppe für ein  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy. Besonders bevorzugt steht  $\text{R}_1$  für Phenyl- $\text{C}_{1-6}$ -alkyl, das substituiert ist an dem Phenyl durch eine gerade oder verzweigte, vorzugsweise gerade,  $\text{C}_{6-14}$ -Alkylkette. Die  $\text{C}_{6-14}$ -Alkylkette kann in ortho-, meta- oder para-Stellung, vorzugsweise in para-Stellung, stehen.

**[0006]** Vorzugsweise steht jedes der  $\text{R}_2$  bis  $\text{R}_5$  für H.

**[0007]** Beispiele der pharmazeutisch verträglichen oder annehmbaren oder tolerierbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen Salze ein mit anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Hydrochlorid, Hydrobromid und Sulfat, Salze mit organischen Säuren, wie zum Beispiel Acetat, Fumarat, Maleat, Benzoat, Citrat, Malat, Methansulfonat und Benzolsulfonatsalze, und wenn eine Carboxygruppe vorliegt, Salze mit Metallen, wie zum Beispiel Natrium, Kalium, Calcium und Aluminium, Salze mit Aminen, wie zum Beispiel Triethylamin und Salze mit zweibasigen Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin. Die Verbindungen und Salze der vorliegenden Erfindung umfassen Hydrat- und Solvatformen.

**[0008]** Wenn die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere asymmetrische Zentren in dem Molekül aufweisen, ist die vorliegende Erfindung so zu verstehen, dass sie die verschiedenen optischen Isomere umfasst, sowie sie auch Racemate, Diastereoisomere und Mischungen davon umfasst.

**[0009]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind 2-Amino-2-tetradecyl-1,3-propandiol und insbesondere 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propandiol (im Folgenden Verbindung A), zum Beispiel in Hydrochloridform.

**[0010]** Von den Verbindungen der Formel I wurde auf der Basis der beobachteten Aktivität, zum Beispiel wie in EP 0 627 406 A1 beschrieben, gefunden, dass sie brauchbar sind als Immuno- oder Immunsuppressiva, zum Beispiel bei der Behandlung von akuter Allopfropf- oder Allotransplantatabstoßung.

**[0011]** Organtransplantationen von Leber, Niere, Lunge und Herz werden nun regelmäßig durchgeführt als Behandlung für Organkrankheiten im Endstadium. Allopfropf- oder Allotransplantat- sowie Xenopfropf- oder

Xenotransplantattransplantationen wurden durchgeführt. Jedoch wegen Problemen hinsichtlich der langfristigen chronischen Abstoßung ist eine Organtransplantation noch keine dauerhafte Lösung für eine irreversible Organkrankheit. Eine chronische Abstoßung, die sich als fortschreitende oder progressive und irreversibel Ppropf- oder Transplantatfehlfunktion manifestiert oder äußert, ist der führende oder Hauptgrund eines Verlusts eines Organtransplantats, in einigen Fällen schon nach dem ersten postoperativen Jahr. Das klinische Problem der chronischen Abstoßung ergibt sich klar aus der Anzahl des Überlebens des Transplantation; etwa die Hälfte der Nierenallotransplantate oder -prophe werden innerhalb von fünf Jahren nach der Transplantation verloren, und ein ähnlicher Wert wird beobachtet bei Patienten mit einem Herzallotransplantat oder -propf.

**[0012]** Eine chronische Abstoßung wird als ein Prozess mit einer Mehrzahl oder Vielzahl von Faktoren betrachtet, in dem nicht nur die Immunreaktion gegen das Transplantat oder den Ppropf, sondern auch die Antwort der Blutgefäßwand in dem transplantierten oder gepropften Organ auf eine Verletzung ("Antwort-auf-Verletzungs"- oder „response-to-injury"-Reaktion) eine Rolle spielt. Die Variante der chronischen Abstoßung mit der schlimmsten Prognose ist eine arterioskleroseartige Veränderung, auch genannt oder bezeichnet als Transplantat-Vasculopathie, Ppropf- oder Transplantatgefäßkrankheit, Ppropf- oder Transplantatarteriosklerose, Transplantatkoronarkrankheit, etc. Diese Gefäßläsion ist gekennzeichnet durch Wanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren, die unter anderem hergestellt werden vom Endothel. Sie scheint fortzuschreiten auch durch wiederholte Endothelverletzung, die induziert wird unter anderen durch Wirtsantikörper- oder Antigen-Antikörperkomplexe, durch Intimaproliferation und -verdickung, Reparatur oder Rückführung einer Hypertrophie glatter Muskelzellen und schließlich bis hin zu einer schrittweisen Obliteration luminaler Strukturen oder Luminalobliteration. Auch sogenannte nicht-immunologische Faktoren, wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Hypercholesterolemie etc., spielen eine Rolle.

**[0013]** Eine chronische Abstoßung scheint unerbittlich und unkontrollierbar oder nicht steuerbar zu sein, weil es keine bekannte wirksame Behandlungs- oder Vermeidungsheilmittel gibt. Daher gibt es weiterhin einen Bedarf für eine Behandlung, die wirksam ist bei der Vermeidung, Kontrolle oder Steuerung oder Umkehrung der Manifestationen oder Symptome von chronischen Ppropf- oder Transplantatgefäßkrankheiten.

**[0014]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer oder verträglicher oder tolerierbarer Salzform eine Ppropf- oder Transplantatgefäßkrankheit inhibieren und insbesondere indiziert oder angezeigt sind, um eine chronische Abstoßung bei einem transplantierten Organ zu vermeiden oder zu behandeln.

**[0015]** Außerdem wurde gefunden, dass Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer oder verträglicher oder tolerierbarer Salzform eine Xenopropf- oder Xenotransplantatabstoßung unterdrücken.

**[0016]** Gemäß den besonderen Gesichtspunkten der vorliegenden Erfindung wird bereitgestellt:

1.1 Eine Verwendung gemäß den Ansprüchen für die Vermeidung oder die Behandlung der Symptome einer chronischen Abstoßung, zum Beispiel um eine chronische Abstoßung zu vermeiden, zu reduzieren oder zu verringern oder einzuschränken bei einem Empfänger eines Organ- oder Gewebeallo- oder Xenotransplantats, zum Beispiel eines Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren- oder Pankreastransplantats, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform dem Empfänger verabreicht wird;

1.2 Eine Verwendung gemäß den Ansprüchen für die Vermeidung oder die Behandlung von Ppropf- oder Transplantatgefäßkrankheiten, zum Beispiel einer Transplantat-Vasculopathie, Arteriosklerose oder Atherosklerose, bei einem Empfänger eines Organ- oder Gewebeallo- oder Xenotransplantats, zum Beispiel eines Herz-, Lungen-, kombinierten Herz-Lungen-, Leber-, Nieren- oder Pankreastransplantats, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform dem Empfänger verabreicht wird.

Bei einer Reihe von weiteren speziellen oder weiteren oder alternativen Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung auch bereit:

2. Eine Verwendung gemäß den Ansprüchen für die Vermeidung oder die Kontrolle oder Steuerung einer akuten Abstoßung bei einem Transplantatempfänger eines Xenopropfs oder -transplantats, zum Beispiel einem Patienten, der ein Herz-, Lungen-, kombiniertes Herz-Lungen-, Nieren-, Leber-, Knochenmark-, Pankreasdarm-, Haut- oder Korneaxenotransplantat, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform dem Empfänger verabreicht wird.

**[0017]** Die Verwendbarkeit der Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer

rer Salzform bei einer chronischen Abstoßung, sowie die Verwendbarkeit bei der Behandlung von Krankheiten und Bedingungen oder Zuständen, wie sie oben spezifiziert sind, kann durch Tierversuche gezeigt werden, zum Beispiel gemäß den Verfahren, die im Folgenden beschrieben sind, sowie in der Klinik, wo zum Beispiel das transplantierte Organ oder Gewebe regelmäßigen Biopsiekontrollen unterzogen oder unterworfen werden kann, und im Fall einer Herztransplantats zusätzlich einem Ultraschall-Scannen.

#### A. Vermeidung einer Ppropf- oder Transplantatgefäßkrankheit

##### Tiere für die Experimente

**[0018]** Natürliche oder durch Inzucht erzeugte Rattenstämme DA (RT1<sup>a</sup>, Spender) und Lewis (RT1<sup>1</sup>, Empfänger der Allopropfe oder -transplantate), die zwischen 200 und 350 g wogen, wurden verwendet. Den Tieren ließ man ungehinderten Zugang zu Nahrung und Wasser vor und nach der Operation.

##### Karotisarterien Transplantation

**[0019]** Die Ratten wurden mit Isofluoran (Abbott) anästhesiert (4 bis 5% zur Induktion, 1,5 bis 2% zur Beibehaltung), und 300 µg Atropinsulfat wird nachfolgend auf die Induktion subkutan injiziert. Die linke Karotisarterie wird freigelegt. Die Arterie wird proximal und distal geklemmt, und ein Abschnitt von etwa 7 bis 10 mm wird entfernt. Die Lücke wird überbrückt durch einen Allopropf oder ein Allotransplantat, das ebenfalls einer 45 minütigen kalten Ischämie unterworfen worden war. Ethilon 10/o Nähtfäden wurden verwendet. Schließlich wird die Haut mit 4/0 Nähtfäden geschlossen. Sofern benötigt, wird dann eine osmotische Alzet Minipumpe (Alza Corp. Palo Alto, Kalifornien) subkutan über den Rücken implantiert (alternativ werden die Tiere oral behandelt).

**[0020]** Die Ratten werden einer der folgenden Behandlungen unterworfen: Eine Verbindung der Formel I allein mit Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg, oder in Kombination mit Cyclosporin A bei der Dosis von 0,03, 0,3 oder 1 mg·kg<sup>-1</sup>·Tag<sup>-1</sup> wird 8 Wochen lang verabreicht, entweder unter Verwendung der subkutan implantierten osmotischen Alzet Minipumpen oder alternativ durch orale Verabreichung. Nach 8 Wochen werden die Ratten getötet. Die Karotisarterien werden 1 min lang mit 0,1 M Phosphat gepufferter Lösung (PBS, pH 7,4) und dann 15 min lang mit 2,5% Glutaraldehyd in Phosphatpuffer (pH 7,4) durchschwemmt. Die Karotisarterien werden dann herausgeschnitten und gefärbt in Giemsa Lösung für eine histologische Bewertung.

**[0021]** Eine morphometrische Analyse schließt die Messung der Dicke der Media und Intima ein. Eine qualitative Analyse der morphologischen Veränderungen schließt ein Zählen ein auf einer 0 bis 3 Skala für hinzukommende Infiltration von mononukleären Zellen und Nekrose Vakuolen-Degeneration, Hypertrophie von Zellen), die Anzahl von glatten Muskelzellen (SMC)-Kernen in der Media (0 bis 10, < 100, > 100 und >> 100 Kerne für die Zählwerte 0, 1, 2 bzw. 3, SMC Nekrose (Vakuolen-Degeneration und Hypertrophie von SMC) und die Intima-Infiltration von mononukleären Zellen (13).

**[0022]** In beiden Experimenten inhibieren die Verbindungen der Formel I, insbesondere Verbindung A in der Hydrochloridform, signifikant oder wesentlich die Transplantatinfiltration und Neo- oder Neuintimabildung.

#### B. In vivo Herz-Xenotransplantation (Hamster zur Ratte)

**[0023]** Die Kombination der Xenotransplantation von Hamster zu Ratte ist eine sogenannte schwierige übereinstimmende oder harmonische Kombination. Ratten weisen keine natürlichen Anti-Hamster Antikörper in ausreichenden Mengen auf, um eine unmittelbar hyperakute Abstoßung zu erzeugen, wie es beobachtet wird bei übereinstimmenden oder harmonischen Kombinationen; jedoch eine Abstoßung bei unbehandelten Empfängern tritt innerhalb von 3 bis 4 Tagen auf durch Antikörper in Kombination mit dem Komplement. Dies wird in der Histologie visualisiert durch die Zerstörung von Blutgefäßen, Exsudation und Extravasat von Erythrozyten und einem Einfluss oder Zuströmen von polymorphonuklearen Granulozyten; oft gibt es Anzeichen von Hämmorrhagie und einer Thrombose. Sobald diese Abstoßung überwunden wurde durch wirksame Inhibition der Antikörpersynthese oder Komplementaktivierung, kann einen zelluläre Abstoßung später auftreten. Dies wird in der Histologie visualisiert durch ein Zuströmen oder einen Einfluss von mononukleären Zellen, einschließlich Lymphozyten, lymphoblastoide Zellen und Makrophagen, und Zerstörung des Muskelzellenparenchyms. Die Inhibition oder Inhibition einer zellulären Abstoßung benötigt mehr Immuno- oder Immunsuppression als die von Allotransplantaten oder Allopropfen. Kongenitale athymische (rnu/rnu) Ratten weisen kein angemessenes oder ausreichendes oder beständiges (Thymus abhängiges) Zellimmunsystem auf und sind in der Regel nicht in der Lage, Allotransplantate oder Allopropfe abzustoßen. Solche Tiere stoßen ein Hamster-Xenotransplantat oder -Xenopropf innerhalb von 3 bis 4 Tagen in einer ähnlichen Art und Weise ab, wie euthymische Ratten,

was anzeigt, dass (zumindest ein Teil der) Anti-Hamster Antikörpersynthese in Ratten stattfindet nachfolgend einer Thymus abhängigen B-Zellen Antwort. Solche Empfänger sind geeignet für eine Hamster-Xenotransplantation, um eine Abstoßung durch Thymus abhängige, über Antikörper vermittelte Abstoßung zu bewerten.

**[0024]** Das Herz eines syrischen Hamsters wird heterotopisch transplantiert in das Abdomen oder den Unterleib einer männlichen Lewis (RT1')-Ratte mit Anastomosen zwischen der Spender- und Empfänger-Aorta und der rechten Spenderlungenarterie zu der unteren Hohlvene oder Vena cava inferior des Empfängers. Der Ppropf oder das Transplantat wird täglich überwacht durch Palpation oder Abtasten des Abdomens. Eine Abstoßung wird angenommen im Fall eines Stillstands des Herzschlags. Die Tiere werden wöchentlich gewogen. In der vorliegenden Reihe von Experimenten ist der Endpunkt auf 28 Tage gesetzt. Die Tiere werden einer Autopsie unterworfen; neben dem Transplantat oder Ppropf werden Gewicht und Histologie bestimmt für Thymus, Milz, Leber, Samenbläschen und Testikel. Blut wird entnommen und zu Serum verarbeitet für die Bestimmung der cytolytischen Anti-Hamster Erythrozytenantikörper und hämolytischen Komplementaktivität.

**[0025]** Die Verbindungen werden in Wasser gelöst und täglich oral verabreicht in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht. Die Verabreichung von 5 bis 30 ml/kg/Tag einer Verbindung der Formel I, zum Beispiel der Verbindung A in Hydrochloridform, führt zu einer verlängerten Ppropf- oder Transplantatüberlebenszeit sowohl bei athymischen als auch euthymischen Empfängern.

**[0026]** Die täglichen Dosen oder Dosierungen, die benötigt werden bei der Ausführung oder in der Praxis des Verfahrens der vorliegenden Erfindung sind verschieden in Abhängigkeit von zum Beispiel der Verbindung der Formel I, die eingesetzt wird, des Wirts, des Modus oder der Art und Weise der Verabreichung oder der Darienehungsform, der Schwere oder dem Grad des Zustands, der behandelt wird, und des gegebenenfalls gleichzeitig oder begleitend verwendeten immuno- oder immunsuppressiven Arzneimittels, zum Beispiel CysA. Ein bevorzugter täglicher Dosisbereich liegt bei von etwa 0,03 bis 2,5 mg/kg pro Tag, insbesondere 0,1 bis 2,5 mg/kg pro Tag, zum Beispiel 0,5 bis 2,5 mg/kg pro Tag als eine Einzeldosis oder bei aufgeteilten Dosen. Geeignete tägliche Dosierungen für Patienten liegen in dem Bereich von zum Beispiel 1 bis 100 mg p. o. Geeignete Einheitsdarreichungsformen zur oralen Verabreichung umfassen von ca. 1 bis 50 mg, in der Regel 5 bis 30 mg des wirksamen Inhaltsstoffs, zum Beispiel der Verbindung A, zum Beispiel in Hydrochloridform, zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren oder verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern dafür. Bei einer weiteren Ausführungsform oder alternativ kann die Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform auch zwei- oder dreimal in einer Woche, d. h. bei einer Dosierung, wie oben angegeben, verabreicht werden.

**[0027]** Die Verbindungen der Formel I können nach einer herkömmlichen Art und Weise verabreicht werden, insbesondere enteral, zum Beispiel oral, zum Beispiel in der Form von Lösungen zum Trinken, Tabletten oder Kapseln oder parenteral, zum Beispiel in der Form von injizierbaren Lösungen oder Suspensionen. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen der Formel I umfassen, können auf herkömmliche Art und Weise hergestellt werden, wie zum Beispiel in EP 0 627 406 A1 beschrieben.

**[0028]** Die Verbindungen der Formel I können verabreicht werden als die einzigen oder alleinigen wirksamen Inhaltsstoffe oder zusammen mit anderen Arzneimitteln bei immuno- oder immunmodulierenden Diäten oder Lebensformen oder anderen antiinflammatorischen oder entzündungshemmenden Mitteln.

**[0029]** Zum Beispiel können die Verbindungen der Formel I verwendet werden in Kombination oder zusammen mit Cyclosporinen, Rapamycinen oder Ascomycinen oder deren immunsuppressiven Analoga, zum Beispiel Cyclosporin A, Cyclosporin G, FK-506, Rapamycin, 40-O-(2-Hydroxy)ethyl-rapamycin, etc.; Corticosteroide; Cyclophosphamid; Azathiopren; Methotrexat; Brequinar; Leflunomid; Mizoribin; Mycophenolsäure; Mycophenolatmofetil; 15-Deoxyspergualin; immuno- oder immunpressive monoklonale Antikörper, zum Beispiel monoklonale Antikörper für Leukozytenrezeptoren, zum Beispiel für MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40, CD45 oder CD58 oder für deren Liganden; oder anderen immuno- oder immunmodulatorischen Verbindungen, zum Beispiel CTLA4-Ig.

**[0030]** Wo die Verbindungen der Formel I verabreicht werden im Zusammenhang mit einer anderen immun-suppressiven/immunmodulatorischen Therapie, zum Beispiel zur Vermeidung oder Behandlung chronischer Abstoßung, wie oben spezifiziert, werden die Dosierungen oder Darreichungsformen der zusammen verabreichten Immuno- oder Immunsuppressiva oder immuno- oder immunmodulatorischen Verbindung natürlich verschieden sein in Abhängigkeit vom Typ des eingesetzten Co-Arzneimittels oder des zusammen eingesetzten Arzneimittels, zum Beispiel davon ob es ein Steroid oder ein Cyclosporin ist, in Abhängigkeit von dem speziell eingesetzten Arzneimittel, in Abhängigkeit von dem Zustand, der behandelt wird usw. Gemäß dem oben

stehenden stellt die vorliegende Erfindung unter einem weiteren Gesichtspunkt bereit:

6. Eine Verwendung gemäß den Ansprüchen, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und einer zweiten Arzneimittelsubstanz, wobei die zweite Arzneimittelsubstanz ein immunsuppressives oder immunmodulatorisches Arzneimittel ist, zum Beispiel wie oben im vorhergehenden dargestellt, zusammen oder gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden.

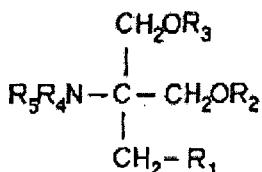
Formulierungsbeispiel: weiche Kapseln  
Verbindung der Formel I

z. B. Verbindung A	30 mg
Polyethylenglycol 300	300 mg
Polysorbat 80	<u>20 mg</u>
Gesamt	350 mg

**[0031]** Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform werden bei Dosierungen, die zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung benötigt werden gut toleriert oder vertragen. Zum Beispiel beträgt der akute LD<sub>50</sub>-Wert > 10 mg/kg p. o. bei Ratten und Affen.

**Patentansprüche**

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I

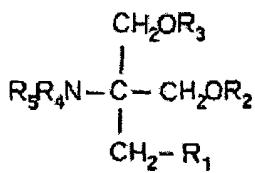


worin

R<sub>1</sub> steht für eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls von einem gegebenenfalls substituierten Phenyl getrennt oder unterbrochen sein kann, und

jedes der R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander für H oder Niederalkyl steht, in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform, bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Vermeidung oder Behandlung von Ppropfgefäßkrankheiten bei einem Empfänger eines Organ- oder Gewebeallo- oder -xenotransplantats.

2. Verwendung einer Verbindung der Formel I



worin

R<sub>1</sub> steht für eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls von einem gegebenenfalls substituierten Phenyl getrennt oder unterbrochen sein kann, und

jedes der R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander für H oder Niederalkyl steht, in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform, bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Vermeidung oder Kontrolle oder Steuerung akuter Abstoßung bei einem Empfänger eines Xenopropftransplantats.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Verbindung der Formel I für 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propandiol steht, in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform.

4. Verwendung nach Anspruch 3, worin die Verbindung der Formel I für 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propandiolhydrochlorid steht.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die pharmazeutische Zusammensetzung verwen-

det wird zusammen oder in Kombination mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein immuno-suppressives oder immunomodulatorisches Arzneimittel umfasst.

6. Verwendung nach Anspruch 5, worin das immuno-suppressive oder immunomodulatorische Arzneimittel ausgewählt ist aus Cyclosporin A, FK-506, Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolsäure, Mycophenolatmofetil, Rapamycin, 40-O-(2-Hydroxyethyl)-rapamycin, 15-Deoxyspergualin, monoklonalen Antikörpern gegenüber Leukozytenrezeptoren und deren Liganden und CTLA4-Ig.

7. Verwendung nach Anspruch 6, worin die monoklonalen Antikörper für monoklonale Antikörper stehen gegenüber Leukozytenrezeptoren, ausgewählt aus MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD40 und CD58, oder gegenüber deren Liganden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen