

CH 680571 A5

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 680571 A5

(51) Int. Cl.⁵: A 61 K 37/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(21) Gesuchsnummer: 4004/89

(22) Anmeldungsdatum: 07.11.1989

(30) Priorität(en): 11.11.1988 DE 3838380

(24) Patent erteilt: 30.09.1992

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1992

(73) Inhaber:
Sandoz AG, Basel

(72) Erfinder:
Chrubasik, Joachim, Dr., Freiburg im Breisgau (DE)
Chrubasik, Sigrun, Dr., Freiburg im Breisgau (DE)

(54) **Lungenprotektivum.**

(57) Beschrieben wird die Verwendung von natürlichem Somatostatin oder von Somatostatinanalogen oder -derivaten in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes als Lungenprotektivum, z.B. gegen respiratorisches Distress-Syndrom bei Kindern oder Erwachsenen.

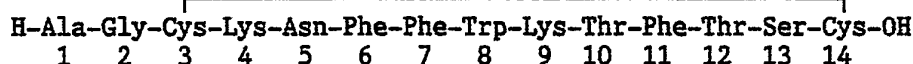


CH 680571 A5

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich vor allem auf eine neue Verwendung von Verbindungen aus der Gruppe des natürlichen Somatostatins und der Somatostatinanalogen und von Derivaten hiervon in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes, und diese Verbindungen werden im folgenden kollektiv als Verbindungen der Erfindung bezeichnet.

Somatostatin ist ein Tetradecapeptid, das ein cyclisches Dodecapeptid der Struktur



enthält und die Eigenschaft hat, die Freisetzung von Wachstumshormon, Insulin und Glucagon zu hemmen und gastrische Sekretionen zu erniedrigen.

Unter einem Somatostatinanalogen oder einem Derivat hiervon wird hierin irgendein geradkettiges oder cyclisches Polypeptid verstanden, das vom natürlich vorkommenden Tetradecapeptid Somatostatin abgeleitet ist, worin ein oder mehr Aminosäureeinheiten weggelassen und/oder durch ein oder mehr andere Aminosäureeinheiten ersetzt sind und/oder worin ein oder mehr funktionelle Gruppen durch ein oder mehr andere funktionelle Gruppen ersetzt sind und/oder ein oder mehr Gruppen durch ein oder mehr sonstige isosterische Gruppen ausgetauscht sind. Die Begriffe Analoges oder Derivat beinhalten auch die entsprechenden Peptide, die einen Zuckerrest tragen. Im allgemeinen werden von diesen Begriffen alle modifizierten Derivate eines biologisch aktiven Peptids umfasst, das einen qualitativ ähnlichen Effekt wie das nichtmodifizierte Somatostatinpeptid aufweist, nämlich die Fähigkeit zur Bindung an Somatostatinrezeptoren und zur Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon (GH).

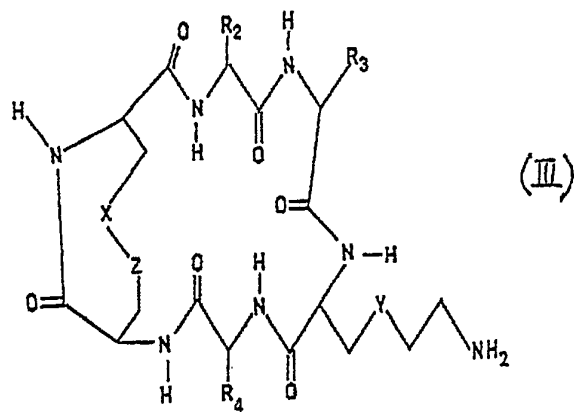
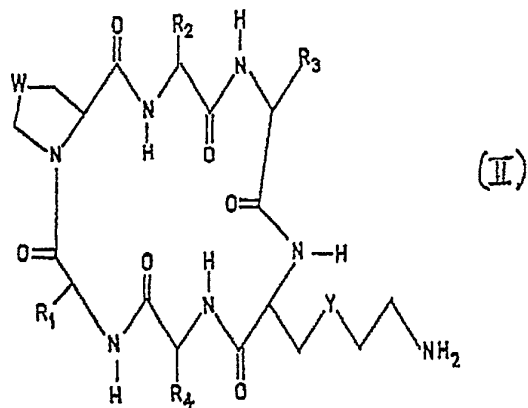
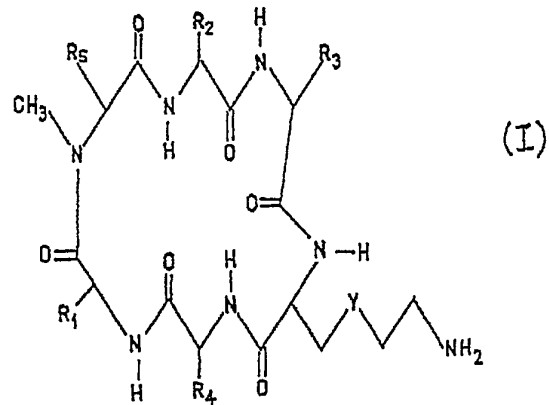
Cyclische, brückencyclische und geradkettige Somatostatinanalogen oder Derivate hiervon sind bereits bekannt und werden zusammen mit Verfahren zu ihrer Herstellung beispielsweise beschrieben in US-A 4 310 518, US-A 4 235 886, EP-A 0 001 295, EP-A 0 029 310, EP-A 0 029 579, EP-A 0 063 308, EP-A 0 070 021, EP-A 0 215 171, EP-A 0 0203 031, EP-A 0 214 872, EP-A 0 143 307, EP-A 0 298 732, EP-A 0 277 419 und BE-A 900 089.

Tragen die Verbindungen der Erfindung einen Zuckerrest, dann ist dieser vorzugsweise an eine Aminogruppe hiervon gebunden, die keiner direkten N-glycosidischen Bindung entspricht, und zwar vorzugsweise an eine N-terminale Aminogruppe und/oder an wenigstens eine in einer Peptidseitenkette vorhandene Aminogruppe, insbesondere eine N-terminale Aminogruppe. Solche Verbindungen und ihre Herstellung werden beispielsweise in WO 88/02756 beschrieben.

Bevorzugt sind folgende Verbindungen der Erfindung:

A. Natürliches Somatostatin

B. Verbindungen der Formel I bis III



worin

W für S oder $(CH_2)_s$ worin s für 0, 1 oder 2 steht; das Symbol X oder Z S und das andere S oder CH_2 bedeutet;

Y für S oder $(CH_2)_t$ worin t für 0, 1 oder 2 steht

R_1 und R_2 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 substituiertes Benzyl oder durch einen 5- oder 6gliedrigen heterozyklischen Ring substituiertes 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 substituiertes 3-Indolylmethyl,

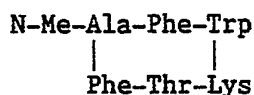
R₄ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Hydroxyalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Aminoalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituiertes Benzyl und

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 substituiertes Benzyl bedeutet.

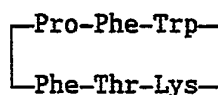
Als Beispiele für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen können Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sec-Butyl und Pentyl in Betracht kommen. Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen können beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert.-Butoxy und Pentoxy sein. Durch Halogen wird Fluor, Chlor, Brom oder 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-Konfiguration vorliegen.

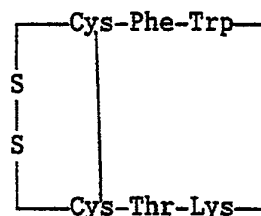
Die folgenden Formeln sind typische cyclische Hexapeptidanalogue von Somatostatin der Formeln I, II und III:



Ia



IIa



IIIa

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

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

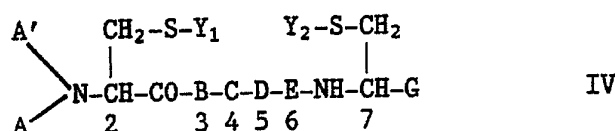
Bevorzugte Verbindungen der Formel II sind:

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

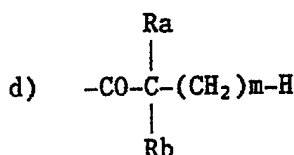
Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind:

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

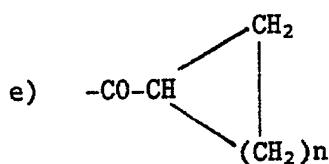
C. Verbindungen der Formel IV



- 30 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
 35 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 oder synthetischen α-Aminosäure oder einer entsprechenden D-Aminosäure, oder
 40 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 oder durch Alkanoyl mit 1 bis 8 C-Atomen substituiert sind,
 45 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 Wasserstoff, oder



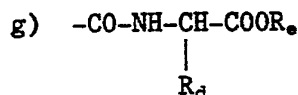
- 55 worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4
 Ra CH₃ oder C₂H₅ und
 Rb H, CH₃ oder C₂H₅ bedeutet, oder



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

f) $-\text{CO}-\text{NHR}_c$

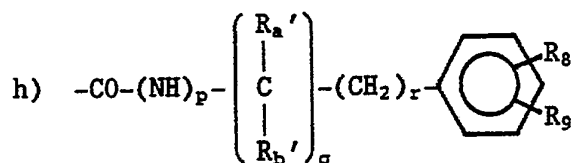
5 worin R_c einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, oder



10

worin R_d den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen oder synthetischen α -Aminosäure (inkl. Wasserstoff) und R_e einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet,

15



20

worin $R_{a'}$ und $R_{b'}$ unabhängig voneinander Wasserstoff, CH_3 oder C_2H_5

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

25

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,

30

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

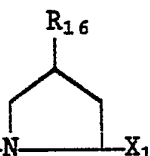
C für gegebenenfalls im Benzolring durch Fluor, Chlor, Brom, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituiertes L- oder D-Trp, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann

35

D für Lys, Lys, das in der Seitenkette O oder S in β -Stellung enthält, ThiaLys, γ F-Lys oder δ F-Lys, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann, oder 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly

E für Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile oder einen Aminobuttersäure- oder Aminoisobuttersäurerest

40



45

G für COOR_7 , $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CO}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ oder $-\text{CO}-\text{N}-\text{X}_1$

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

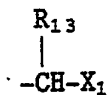
R_{10} für Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters

50

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 $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ steht, nur für Wasserstoff oder Methyl

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

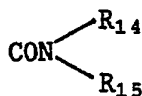
55



R_{13} für den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure (inklusive Wasserstoff) oder für einen CH_2OH , $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_3-$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ -Rest,

60

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

65

wobei die Reste B, D und E in L-Form und die Reste in den Stellungen 2 und 7 sowie die Reste Y_{1g} und

Y_{2g}) in D- oder L-Form vorliegen können, sowie die Salze und Komplexe dieser Polypeptidderivate.

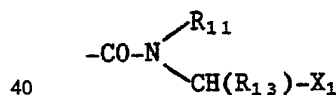
Bei den Verbindungen der Formel IV sind die folgenden Bedeutungen entweder einzeln oder in irgendeiner Kombination oder Unterkombination bevorzugt:

- 5 1. Der Rest A steht für C₇–C₁₀-Phenylalkyl, insbesondere Phenethyl, oder eine Gruppe der Formel RCO. Vorzugsweise ist A eine Gruppe der Formel RCO.
 - 1.1. Der Rest R ist vorzugsweise C₁–C₁₁-Alkyl oder C₇–C₁₀-Phenylalkyl, insbesondere C₇–C₁₀-Phenylalkyl, vor allem Phenethyl oder RCO hat die oben unter a), b) oder c) angegebenen Bedeutungen.
 - 10 1.2. Hat RCO die Bedeutungen a), b) oder c), dann ist die α-Aminogruppe der Aminosäurereste a) und b) und die N-terminale Aminogruppe Dipeptidreste c) vorzugsweise nicht alkyliert oder durch C₁–C₁₂-Alkyl monoalkyliert, insbesondere durch C₁–C₈-Alkyl monoalkyliert und vorzugsweise durch Methyl monoalkyliert. Die N-terminale Aminogruppe ist vor allem nicht alkyliert.
 - 15 1.3. Hat RCO die obige Bedeutung a), dann handelt es sich hierbei vorzugsweise um a') einen L- oder D-Phenylalanin- oder L- oder D-Tyrosinrest, der gegebenenfalls durch C₁–C₁₂-Alkyl monoalkyliert ist. Insbesondere ist a') ein L- oder D-Phenylalaninrest oder ein L- oder D-N-(C₁–C₈-Alkyl)-phenylalaninrest. Vor allem stellt a') einen D-Phenylalaninrest oder D-N-(C₁–C₈-Alkyl)-phenylalaninrest, und in erster Linie einen D-Phenylalaninrest oder D-(N-Methyl)-phenylalaninrest, dar.
 - 20 1.4. Hat RCO die Bedeutungen b) oder c), dann ist der jeweilige Rest vorzugsweise lipophil. Bevorzugte Reste b) sind daher b') α-Aminosäurereste mit einer Kohlenwasserstoffseitenkette, wie eine Alkylgruppe mit 3, vorzugsweise mit 4, und insbesondere mit mehr Kohlenstoffatomen, wie mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, eine Naphthylmethylgruppe oder eine Heteroarylgruppe, beispielsweise ein 3-(2-Naphthyl)-alaninrest, 3-(1-Naphthyl)-alaninrest oder Tryptophanrest, wobei diese Reste die L-Konfiguration oder die D-Konfiguration haben, und bevorzugte Reste c) sind Dipeptidreste, bei denen die
 - 25 einzelnen Aminosäurereste gleich oder verschieden und aus den oben unter a') und b') definierten Resten ausgewählt sind.
 - 1.5. Insbesondere hat RCO die Bedeutung a), und vor allem die Bedeutung a').
2. B steht für B', worin B' Phe oder Tyr bedeutet.
3. C steht für C', worin C' für (D)Trp steht.
- 30 4. D ist D', worin D' für Lys, MeLys oder Lys(e-Me) steht, und vor allem Lys bedeutet.
5. E ist E', worin E' Val oder Thr, insbesondere Thr, ist.

- 35 6. G ist G', worin G' eine Gruppe der Formel

$$\begin{array}{c} \text{R}_{11} \\ \diagup \\ -\text{CO}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_{12} \end{array}$$

bedeutet und insbesondere eine Gruppe der Formel



darstellt (wobei R₁₁ für H oder CH₃ steht). In diesem Fall hat der Rest –CH(R₁₃)–X₁ vorzugsweise die L-Konfiguration.

- 6.1. Der Rest R₁₁ ist vorzugsweise Wasserstoff.
- 6.2. Als Substituent, der an das α-Kohlenstoffatom einer natürlichen Aminosäure (nämlich einer Aminosäure der Formel H₂N–CH(R₁₃)–COOH) gebunden ist, ist R₁₃ vorzugsweise –CH₂OH,
 - 45 –CH(CH₃)–OH, Isobutyl oder Butyl, oder steht R₁₃ für –(CH₂)₂–OH oder –(CH₂)₃–OH. Der Rest R₁₃ bedeutet vor allem –CH₂OH oder –CH(CH₃)OH.
- 6.3. Der Rest X₁ ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel

- 50
$$\begin{array}{c} \text{R}_{14} \\ \diagup \\ -\text{CO}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_{15} \end{array}$$
 oder –CH₂–OR₁₀, und insbesondere der Formel –CH₂–OR₁₀, worin R₁₀ vorzugsweise Wasserstoff ist oder die im folgenden unter 7 angegebene Bedeutung hat. R₁₀ steht vor allem für Wasserstoff.

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

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

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

- 60 Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel IV sind folgende:

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

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

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

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

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

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

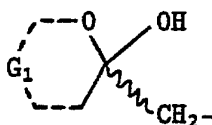
(D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂,

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

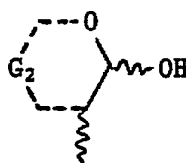
(D)Phe-Cys-β-Nal-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂.

Geeignete Derivate, die wenigstens einen Zuckerrest aufweisen, sind beispielsweise Verbindungen der Formel IV unter Einschluss der auch als Octreotid bezeichneten Verbindung, wie dies beispielsweise in WO 88/02756 beschrieben wird, deren Inhalt hiermit eingeführt wird.

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



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

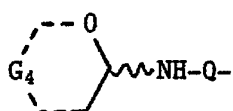


bei dem es sich um den Desoxyrest einer Ketose handelt, beispielsweise um einen durch Heyns-Umlagerung aus einer natürlichen oder synthetisch zugänglichen Monoketose, Diketose oder Oligoketose erhältlichen Rest handelt, oder einen Rest der Formel

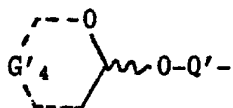
G₃-CO-

worin

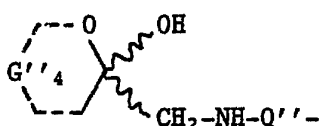
G₃CO der Rest einer Uronsäure, z.B. die Glucuronsäure oder Galacturonsäure, einer Polyhydroxymonocarbonsäure oder einer Polyhydroxydicarbonsäure, wie beispielsweise Gluconsäure, Glucarsäure, Chinasäure, Acetylmuraminsäure, Acetylneuraminsäure oder D-Glucosaminsäure, ist oder einen Rest der Formel (d 1) bis (d 4)



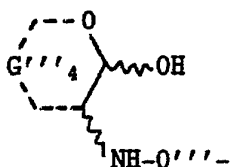
(d 1)



(d 2)



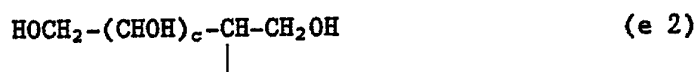
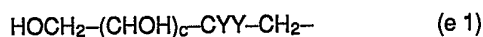
(d 3)



(d 4)

worin

Q, Q', Q'' und Q''' für Gruppen stehen, die das Somatostatinpeptid mit dem Zuckerrest verbinden, z.B. Q vorzugsweise der Rest einer Dicarbonsäure ist, $-\text{C}_6\text{H}_2\text{b}-\text{CO}-$ (worin b1 bis 6 ist), CO oder CS, Q' vorzugsweise $-\text{C}_6\text{H}_2\text{b}-\text{CO}-$ oder der Rest einer Dicarbonsäure ist, $-\text{NHQ}''$ und $-\text{NHQ}'''$ jeweils der Rest einer ω -Aminocarbonsäure ist, z.B. $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_2\text{b}-\text{CO}-$ und G4, G'4, G''4 und G'''4 eine Bedeutung wie für G1 und G2 angegeben haben oder einen Rest der Formel (e 1) oder (e 2)



worin

ein Symbol Y für Wasserstoff und der andere für Wasserstoff oder Hydroxy steht, und

c 2, 3 oder 4 ist,

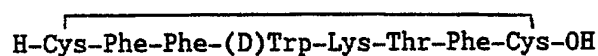
wobei irgendeine der freien Hydroxygruppen im Polyolrest der Formel (e 1) oder (e 2) gegebenenfalls glykosylisch an im reduzierendes Monosaccharid, Disaccharid oder Oligosaccharid oder einen Aminozucker gebunden ist.

Eine bevorzugte Verbindung ist

$\text{N}\alpha$ -[α -Glucosyl(1-4)-desoxyfructosyl]-DPhe- $\text{--Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol}$ (die auch als Verbindung IVb bezeichnet wird), und

$\text{N}\alpha$ - β -Desoxyfructosyl-DPhe- $\text{--Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol}$ (die auch als Verbindung IVc bezeichnet wird).

D. Verbindungen der Formeln V bis IX



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

Asn-Phe-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba

VI

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

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

VII

[siehe R.F. Nutt et al. Klin. Wochenschr. 64 (Ergänzungsband Nr. VII), Seiten 71 bis 73 (1966)].

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

(siehe EP-A 0 200 188)

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

(siehe EP-A 0 070 021)

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

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

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

Erfindungsgemäss wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Erfindung eine lungenprotektive Wirkung aufweisen.

Entsprechend dieser besonderen erfindungsgemässen Erkenntnis betrifft die Erfindung zunächst folgende Gegenstände:

1. Verwendung einer Verbindung der Erfindung in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Schutz der Lungen gegen akute Lungenbeschädigung.

1.1. Verwendung einer Verbindung der Erfindung in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Vorbeugen, Verhindern oder zur Behandlung des respiratorischen Distress-Syndroms bei Kindern oder Erwachsenen.

1.2. Verwendung einer Verbindung der Erfindung in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Verhindern oder zur Behandlung von durch Sauerstofftherapie verursachten Lungenbeschädigung.

Zu einer besonderen Ausführungsform der Erfindung gehört die Verwendung der oben definierten Art, beispielsweise zur Behandlung der akuten Atemnot, z.B. die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit respiratorischem Distress-Syndrom, von früh- und neugeborenen Kindern mit der Hyalin(-Membran)-Krankheit, die Behandlung von schwerer Pneumonie, Sauerstoffpneumonitis, Lungenödem und weiteren Bedingungen wo eine künstliche Atmungsunterstützung über längere Zeit, beispielsweise über 60 Stunden mit > 40% Sauerstoff, beispielsweise bei postoperativer Anästhesie, benötigt wird.

Zu einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gehört die Verwendung der Verbindungen zum Vorbeugen, Verhindern der Entwicklung oder zur Behandlung des respiratorischen Distress-Syndroms bei Kindern und Erwachsenen (ARDS). Dieses respiratorische Distress-Syndrom kann durch verschiedene akute Verfahren, die die Lungen direkt oder indirekt beschädigen, verursacht werden, beispielsweise Sepsis, Sepsissyndrom, bakterielle oder virale Pneumonie, Mageninhaltaspiration, massives Trauma, Hirntrauma, direktes Brusttrauma, verlängerter oder tiefer Schock, Brandwunden, fast Ertrunken, Fettembolie, massive Bluttransfusion, Herz-Lungenbypass, Sauerstofftoxizität, akute hämorrhagische Pankreatitis oder Endotoxinschock.

Zur Alternative der obigen Erfindung gehören folgende Gegenstände:

2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung bei den Krankheiten und Zuständen der oben definierten Art, die eine Verbindung der Erfindung zusammen mit ein oder mehr pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern hierfür enthält.

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

A. Sauerstofftoxizität

Bei 6 nicht prämedizierten Mischlingshunden wird eine Anästhesie mit 5 mg/kg Natriumthiopental eingeleitet und nach Intubation mit Thiopental und Pankuroniumbromid unterhalten. Die rektale Temperatur wird zwischen 37,5 und 38,5 Grad gehalten. Die V. jugularis interna wird kanüliert und ein Swan-Ganzkatheter und ein weiterer Katheter in die A. femoralis plaziert. Folgende Parameter werden protokolliert:

- Herzfrequenz
- rechter Vorhofdruck
- systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck
- Wedgedruck
- pulmonalarterieller Druck
- Atemzugvolumen
- Atemminutenvolumen
- endexpiratorischer Druck
- endexpiratorische CO₂-Konzentration
- arterielle und venöse Blutgase bzw. Sauerstoffsättigung
- Hämoglobin, Elektrolyte und Glukose im Serum.

Der Cardiac Output wird mittels der Thermodilutionsmethode ermittelt. Das Shuntvolumen und der physiologische Todraum werden aus obigen Parametern berechnet. In die kontralaterale V. jugularis wird ein Katheter zur Flüssigkeitssubstitution gelegt.

Nach einer halben Stunde zur Stabilisierung der Anästhesie wird mit dem Versuch begonnen und die Basalwerte werden notiert. Die Hunde werden in 2 Gruppen geteilt: eine Gruppe erhält bei Beginn über den Tubus eine mit 5 l Sauerstoff/Min zerstaubte Kochsalzlösung, enthaltend eine Verbindung über 48 Stunden, die andere Gruppe eine mit 5 l Sauerstoff/Min zerstaubte Kochsalzlösung über 48 Stunden (Kontrollgruppe). Die Parameter werden 4stündlich protokolliert.

Die beobachteten Unterschiede zwischen der Grundlinie und der anschliessenden Bewertung werden mit den Kontrolltieren verglichen. Am Ende des Versuchs werden die Lungengewebe der Tiere histologisch untersucht.

In diesem Versuch, durch Verabreichung der Verbindungen, beispielsweise Somatostatin oder eine Verbindung IVa, IVb oder IVc, in einer Dosis von etwa 0,001 bis 2 mg/St. ergibt sich eine wesentliche Erniedrigung der durch Sauerstoff verursachten Lungenläsionen im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Beispielsweise wird in dem obigen Versuch die Sauerstofftoxizität durch eine Verabreichung von 1 mg/St. Somatostatin erniedrigt. Besonders wird kein Lungenexsudat bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet.

B. Respiratorisches Distress-Syndrom

5 Gruppen von Meerschweinchen (20 Monate alt, 750 g bis 1,250 kg) werden für die Studie eingesetzt:

- Gruppe 1: Kontrollgruppe, die eine i.v. Verabreichung von 2 ml Kochsalzlösung erhält.
- Gruppe 2: Septische Kontrollgruppe, die eine i.v. Verabreichung von 2×10⁹ Escherischia coli erhält.
- Gruppe 3: die Tiere bekommen eine i.v. Bolusverabreichung der Versuchsverbindung 5 Minuten vor einer E. coli Einspritzung.

Gruppe 4: die Versuchsverbindung wird kontinuierlich durch Infusion, beginnend mit einer i.v. Bolusinjektion (die selbe Dosis wie in der Gruppe 3), 60 Minuten vor einer E. coli Einspritzung verabreicht.

Gruppe 5: die Versuchsverbindung wird kontinuierlich durch Infusion, beginnend mit einer i.v. Bolusinjektion, verabreicht, Kontrollgruppe.

Der mittlere arterielle Blutdruck wird jede Stunde gemessen. Vor dem Versuch und 0,5, 1, 2, 4 und 8 St. danach werden 0,2 ml Blut entnommen und die gesamte Vollblut-(WBC) und Differentialzahl bestimmt. Arterialblut wird in Glasspritzen gesammelt und sofort gefroren: die Blutgase (PaO₂, PacO₂) und der pH werden mit einem Blutgasbestimmungsapparat gemessen. Der Widerstand und die Dehnbarkeit der Luftröhre, Atemminutenvolumen, Herzfrequenz, Sauerstoffverbrauch und Lungenvolumen werden regel-

mässig während 8 Stunden bestimmt. Den Tieren werden nach 5 St. 10 μCi ^{125}I -markiertes Albumin und nach 7 St. 5 μCi ^{51}Cr -markierte Erythrocyten in 3 ml Blut verabreicht. Um die Hypotonie und Dehydrierung während der Septikämie zu behandeln, wird den Tieren der 5 Gruppen 25 ml/kg Kochsalzlösung pro Stunde i.v. gegeben. Nach 8 Stunden, wird 30 mg Nembutal und 2000 IU Heparin den Tieren verabreicht. 5 Minuten später werden die Tiere getötet. 8 ml Blut für Plasmapräparate werden entnommen und in kleinen Mengen bei -20°C gefroren. Der Brustkasten wird geöffnet und jeder Lungenhilus doppelt geklamert und zwischen den Klammern durchgeschnitten. Die Lungen werden frei von Blut drainiert und die kaudalen Lappen in einem tarierten Behälter zur Bestimmung des Lungenwassers gelegt.

Das trocken-zu-nass Lungengewichtsverhältnis wird berechnet. Zusätzlich wird das Konzentrationsverhältnis von ^{125}I -markiertem Albumin in der bronchoalveolaren Waschflüssigkeit zu dem im Plasma (Albuminindex) und die Akkumulation von ^{125}I -markiertem Albumin in dem Lungeninterstitium und lymphatische Werte (AIMS) bestimmt. Lungengewebe wird histologisch untersucht um die neutrophile Akkumulation zu bestimmen.

In diesem Versuchsmodell zeigen die Verbindungen der Erfindung eine Wirkung, wenn sie in einer Dosis von 0,01 $\mu\text{g/kg}$ bis 2 mg/kg i.v. verabreicht werden. Beispielsweise ergibt sich für die Verbindung IVa eine Erniedrigung der durch septischen Schock verursachten Lungenbeschädigungen in einer Bolusdosis von 100 $\mu\text{g/kg}$ i.v. oder durch Infusion einer Dosis von 0,01 $\mu\text{g/kg/St.}$

Vergleichbare Ergebnisse dürften sich auch bei Versuchen erhalten lassen, die im Zusammenhang mit anderen Krankheiten und Zuständen der oben beschriebenen Art unter Verwendung von Verbindungen der Erfindung, insbesondere von den Verbindungen IVa, IVb oder IVc bei gleicher oder vergleichbarer Dosierungshöhe wie oben durchgeführt werden. Beispielsweise kann eine klinische Studie durchgeführt werden, z.B. mit Patienten die unter einer irreversiblen Hirnbeschädigung leiden und künstlich mit reinem Sauerstoff beatmet werden. Die Versuchsverbindung wird s.c. oder i.v. verabreicht. Arterielle Blutgase, cardiac Output, intrapulmonares Shunt, das Verhältnis vom Todraum zu dem Atemzugvolumen und die Lungen-Thorax-Dehnbarkeit werden regelmässig bestimmt. Durch Verabreichung der Verbindungen, beispielsweise die Verbindung IVa, IVb oder IVc, in einer Dosis von 0,002 bis 20 mg/Tag i.v. oder s.c. ergibt sich eine Erniedrigung der Sauerstofftoxizität im Vergleich zur Kontrollgruppe.

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

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, besonders Inhalations- bzw. Insufflationspräparate, welche Verbindungen in freier Form oder in einer pharmazeutisch akzeptablen Salz- bzw. Komplexform enthalten. Diese Präparate können beispielsweise als Puder oder in flüssiger Form, zusammen mit pharmazeutisch akzeptablen Verdünnern und/oder Trägern vorliegen. Sie können auch gestatten, die Verbindungen in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension, beispielsweise ein Aerosol, zu verabreichen. Diese Präparate können ein Treibgas enthalten oder zusammen mit Sauerstoff, beispielsweise wie für die künstliche Beatmung verwendet, verabreicht werden.

Die erfindungsgemäss anzuwendenden Zusammensetzungen können hergestellt werden, indem eine Verbindung innig mit geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern vermischt und das erhaltene Gemisch dann so formuliert oder präsentiert wird, dass sich eine bequeme Verabreichungsform ergibt.

Die Verbindungen können auch, wo dies gewünscht oder zweckmässig ist, als Adjunkt oder Adjuvans zu einer anderen Therapie angewandt werden, z.B. eine Wirksubstanz wie in Notfällen eingesetzt, beispielsweise Glucocorticoidsteroiden, oder monoklonale Antikörper zu LPS.

Werden die Verbindungen zusammen, beispielsweise als Adjuvans, mit einer anderen therapeutischen Behandlung verabreicht, wie einer Behandlung spezifischer Krankheiten oder Zustände der oben beschriebenen Art, dann schwanken die Dosen für das mitverabreichte Mittel natürlich in Abhängigkeit von der Art des eingesetzten Mittels, vom angewandten speziellen Wirkstoff, vom zu behandelnden Zustand, von der gewünschten Therapie usw. Im allgemeinen lassen sich jedoch zufriedenstellende Ergebnisse erzielen, wenn der mitverabreichte Wirkstoff in Dosen in derselben Grössenordnung oder in Dosen von 80%, beispielsweise von 50%, der Dosen verabfolgt wird, die gewöhnlich erforderlich sind, wenn der jeweils mitverabreichte Wirkstoff als Monotherapie angewandt wird. Beispielsweise wird Hydrocortison in einer Notsituation in einer Dosis von 500 mg bis 1 g i.v. erwachsenen Patienten verabreicht.

Demnach gehört zur Erfindung auch

5. eine Zusammensetzung für eine Verwendung wie oben angegeben, die eine oben erwähnte Verbindung und einen zweiten arzneilichen Wirkstoff, beispielsweise ein Glucocorticoidsteroid, enthält.

Durch das folgende Beispiel wird die Herstellung fester erfindungsgemässer Zusammensetzungen erläutert.

1. Ampullen

Beispiel 1

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

Beispiel 2

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

2. Fläschchen

Beispiel 3

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

* Als Acetat mit einem Peptidgehalt von 87 Prozent.

Die Zusammensetzungen werden durch übliche Techniken hergestellt, wie in Ansätzen von 50 l zur Bildung von etwa 43 000 Ampullen mit jeweils 1 ml oder zur Bildung von 8400 Fläschchen unter Begasung mit Kohlendioxid. Die Zusammensetzungen werden filtriert (beispielsweise durch Filter mit Porenweiten von 0,2 µm bei einem Druck von 0,5 bar) und unter aseptischen Bedingungen in die Ampullen oder Fläschchen abgefüllt.

Die Verbindungen der Erfindung werden gut in Dosen vertragen, die erfindungsgemäss anzuwenden sind. Beispielsweise weisen die Verbindungen VIa und IVb eine gleiche Verträglichkeit, z.B. bei der Maus, auf. Beispielsweise führt eine i.p. Injektion von 100 mg/kg zu keiner Erhöhung im GOT und auch

nicht zum Tod. Für die Verbindung IVb liegt die maximale nicht-tödliche Dosis bei Ratten nach einer 2wöchigen Verabreichung in der Grössenordnung von 2000 mg/kg Körpergewicht. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Erfindung zeigen ein gleiches oder ähnliches Ausmass an Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit wie die freien Verbindungen.

5

Patentansprüche

1. Verwendung des natürlichen Somatostatins oder eines geradkettigen oder cyclischen Somatostatinpeptids, worin ein oder mehr Aminosäureeinheiten weggelassen und/oder durch ein oder mehr andere Aminosäureeinheiten ersetzt sind und/oder worin ein oder mehr funktionelle Gruppen durch ein oder mehr andere funktionelle Gruppen ersetzt sind und/oder ein oder mehr Gruppen durch ein oder mehr sonstige isosterische Gruppen ausgetauscht sind, wobei das Somatostatinpeptid einen Zuckerrest tragen kann und das Somatostatinpeptid die Fähigkeit zur Bindung an Somatostatinrezeptoren und zur Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon aufweist, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Verwendung als Lungenprotektivum gegen akute Lungenbeschädigung.

2. Verwendung des natürlichen Somatostatins oder eines geradkettigen oder cyclischen Somatostatinpeptids, worin ein oder mehr Aminosäureeinheiten weggelassen und/oder durch ein oder mehr andere Aminosäureeinheiten ersetzt sind und/oder worin ein oder mehr funktionelle Gruppen durch ein oder mehr andere funktionelle Gruppen ersetzt sind und/oder ein oder mehr Gruppen durch ein oder mehr sonstige isosterische Gruppen ausgetauscht sind, wobei das Somatostatinpeptid einen Zuckerrest tragen kann und das Somatostatinpeptid die Fähigkeit zur Bindung an Somatostatinrezeptoren und zur Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon aufweist, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Vorbeugen, Verhindern oder zur Behandlung des respiratorischen Distress-Syndroms bei Kindern oder Erwachsenen.

3. Verwendung des natürlichen Somatostatins oder eines geradkettigen oder cyclischen Somatostatinpeptids, worin ein oder mehr Aminosäureeinheiten weggelassen und/oder durch ein oder mehr andere Aminosäureeinheiten ersetzt sind und/oder worin ein oder mehr funktionelle Gruppen durch ein oder mehr andere funktionelle Gruppen ersetzt sind und/oder ein oder mehr Gruppen durch ein oder mehr sonstige isosterische Gruppen ausgetauscht sind, wobei das Somatostatinpeptid einen Zuckerrest tragen kann und das Somatostatinpeptid die Fähigkeit zur Bindung an Somatostatinrezeptoren und zur Hemmung der Sekretion von Wachstumshormon aufweist, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zum Verhindern oder zur Behandlung von durch Sauerstofftherapie verursachten Lungenbeschädigung.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinpeptid eine Verbindung der folgenden Formeln I, II oder III ist,

40

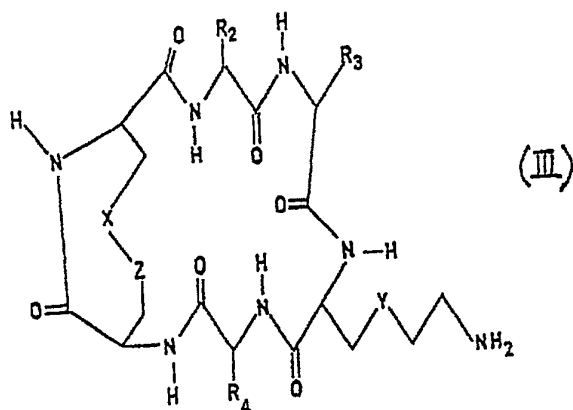
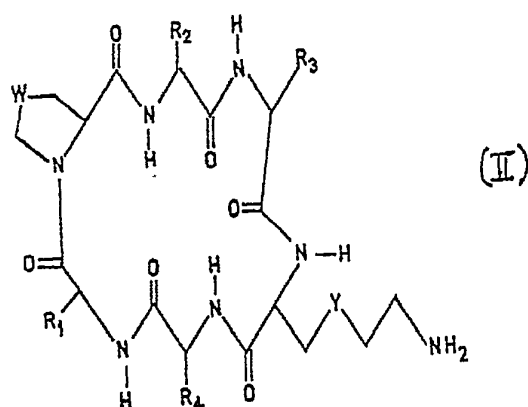
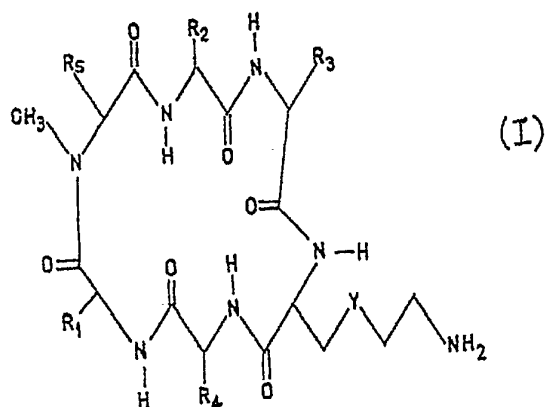
45

50

55

60

65



worin

W für S oder $(CH_2)_s$ worin s für 0, 1 oder 2 steht;

das Symbol X oder Z S und das andere S oder CH_2 bedeutet;

Y für S oder $(CH_2)_t$ worin t für 0, 1 oder 2 steht

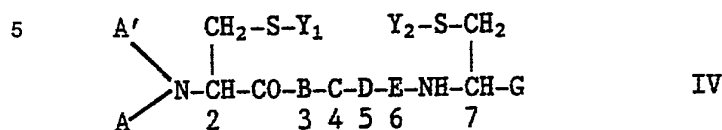
R_1 und R_2 unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro und/oder Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen substituiertes Benzyl oder durch einen 5- oder 6gliedrigen heterozyklischen Ring substituiertes Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

R_3 gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Halogen substituiertes 3-Indolylmethyl,

R_4 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 substituiertes 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 substituiertes Benzyl bedeutet, oder dass das Somatostatinpeptid eine Verbindung der Formel IV ist,



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-

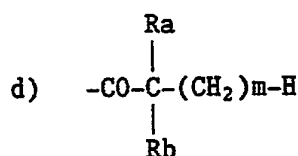
a) einen gegebenenfalls im Ring durch Fluor, Chlor, Brom, NO₂, NH₂, OH, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und/oder Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen substituierten L- oder D-Phenylalaninrest,

b) den Rest einer anderen als oben unter a) definierten natürlichen oder synthetischen 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 oder durch Alkanoyl mit 1 bis 8 C-Atomen substituiert 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,

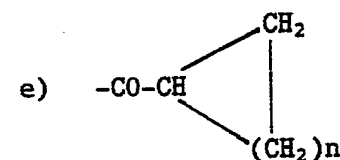
Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, oder



worin m eine ganze Zahl von 1 bis 4

R_a CH₃ oder C₂H₅ und

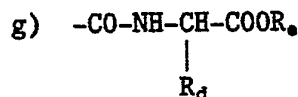
R_b H, CH₃ oder C₂H₅ bedeutet, oder



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

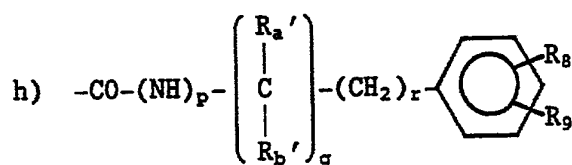
f) -CO-NHR_c

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



worin R_d den am α-C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen oder synthetischen α-Aminosäure inkl. Wasserstoff und

R_e einen Alkylrest mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet,



worin R'_a und R'_b unabhängig voneinander Wasserstoff,

CH_3 oder C_2H_5

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

5 p 0 oder 1,

q 0 oder 1 und

r 0, 1 oder 2 bedeuten,

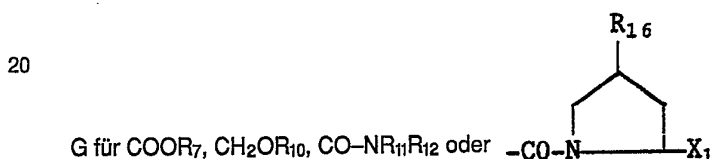
oder Y_1 und Y_2 zusammen für eine Bindung stehen,

10 B für Phe oder im Phenylrest durch Fluor, Chlor, Brom, 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 Fluor, Chlor, Brom, 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

15 D für Lys, Lys, das in der Seitenkette O oder S in β -Stellung enthält, ThiaLys, γ F-Lys oder δ F-Lys, wobei die α -Aminogruppe durch Methyl substituiert sein kann, oder 4-AminocyclohexylAla oder 4-AminocyclohexylGly

E für Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile oder einen Aminobuttersäure- oder Aminoisobuttersäurerest

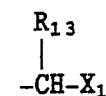


25 R_7 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen

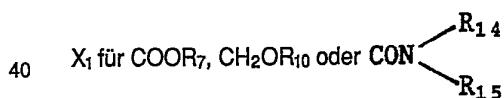
R_{10} für Wasserstoff oder den Rest eines physiologisch annehmbaren, physiologisch hydrolysierbaren Esters

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 $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ steht, nur für Wasserstoff oder Methyl

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



35 R_{13} für den am α -C-Atom befindlichen Rest einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure inklusive Wasserstoff oder für einen CH_2OH , $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2-$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_3-$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ -Rest,



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

R_{15} für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen,

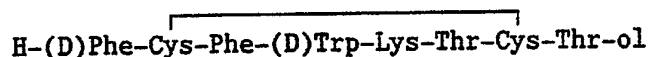
45 Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 10 C-Atomen, und

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_{1g} und Y_{2g} in D- oder L-Form vorliegen können,

50 wobei das jeweilige Somatostatinpeptid in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes vorliegen kann.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinpeptid



in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes ist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinpeptid eine Verbindung der Formel IV gemäss Definition von Anspruch 4 ist, die an der N-terminalen Aminogruppe einen Zuckerrest enthält.

60 7. Zusammensetzung für die Verwendung als Lungenprotektivum gegen akute Lungenbeschädigung, zum Vorbeugen, Verhindern oder zur Behandlung des respiratorischen Distress-Syndroms bei Kindern oder Erwachsenen oder zum Verhindern oder zur Behandlung von durch Sauerstofftherapie verursachter Lungenbeschädigung, dadurch gekennzeichnet, dass sie natürliches Somatostatin oder ein Somatostatinpeptid gemäss Anspruch 1 in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes enthält.

65

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Somatostatinpeptid eine Verbindung nach Anspruch 4, 5 oder 6 ist.

5 9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 für die Verwendung als Lungenprotektivum gegen akute Lungenbeschädigung, zum Vorbeugen, Verhindern oder zur Behandlung des respiratorischen Distress-Syndroms bei Kindern oder Erwachsenen oder zum Verhindern oder zur Behandlung von durch Sauerstofftherapie verursachter Lungenbeschädigung, dadurch gekennzeichnet, dass sie natürliches Somatostatin oder ein Somatostatinpeptid gemäss Anspruch 1 in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Komplexes und ein Glucocorticoidsteroid enthält.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65