



(19) österreichisches
patentamt

(10) **AT 504 553 B1** 2008-09-15

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 2025/2006 (51) Int. Cl.⁸: **A61K 38/08** (2006.01)
(22) Anmeldetag: 2006-12-06 **A61P 25/28** (2006.01)
(43) Veröffentlicht am: 2008-09-15

(56) Entgegenhaltungen:
US 2005/0287565A1
WO 2005/023858A1

(73) Patentanmelder:
JSW-RESEARCH
FORSCHUNGLABOR GMBH
A-8020 GRAZ (AT)

(72) Erfinder:
WINDISCH MANFRED DR.
ST. RADEGUND (AT)
HUTTER-PAIER BIRGIT DR.
GRAZ (AT)
WRONSKI ROBERT DR.
GRAZ (AT)

(54) **PEPTIDOMIMETIKA AUS RECHTSDREHENDEN AMINOSÄUREN SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN**

(57) Die Erfindung betrifft Peptidomimetika aus rechtsdrehenden Aminosäuren, welche als Kernsequenz die Sequenz vGek mit Dval-gly-Dglu-Dlys umfassen, wobei gly gleich D-Glycin gleich L-Glycin ist. Die erfindungsgemäßen Peptidomimetika eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von neurodegenerativer Erkrankungen.

AT 504 553 B1 2008-09-15

Die Erfindung betrifft Peptidomimetika aus rechtsdrehenden Aminosäuren sowie diese enthaltende Arzneimittel zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Peptiden gefunden, die sich für verschiedene Arzneimittelanwendungen eignen würden. In den meisten Fällen können Peptide jedoch nicht oral eingenommen werden, da sie vor Erreichen des Wirkorts oft schon metabolisiert bzw. wieder sehr bald aus dem Körper ausgeschieden werden.

Peptidomimetika sind peptidähnliche Strukturen, die als Liganden Peptidwirkungen imitieren oder inhibieren können. Sie zeichnen sich durch eine höhere Stabilität aus, wodurch die Wahrscheinlichkeit steigt, den Wirkort zu erreichen und dort eine Wirkung als Arzneimittel zu entfalten.

Aggregate aus fehlerhaft gefalteten Proteinen treten im Verlauf neurodegenerativer Krankheiten sehr häufig auf. Bei der Alzheimer'schen Krankheit stellen die aus der Literatur als 'Plaques' bekannten extrazellulären Ablagerungen, die hauptsächlich aus β -Amyloid bestehen, ein Hauptmerkmal dar. Ein anderes Merkmal sind die neurofibrillären Bündel, die intrazellulär vorkommen und hauptsächlich aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen.

Die Erforschung der β -Amyloid-Plaques sowie die Bekämpfung derselben nahmen in den letzten Jahren eine zentrale Rolle in der Forschung der Alzheimer'schen Erkrankung ein.

Zur Zeit steht keine an der Krankheitsursache angreifende Therapie zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung, der Parkinson'schen Erkrankung, der Lewy-Body Demenz oder anderer neurodegenerativer Erkrankungen zur Verfügung. Das zur Zeit bekannteste und am meisten bearbeitete Drug-Target zur Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung befasst sich mit der β -Amyloid bedingten Plaque-Entstehung. Die Alzheimer'sche Erkrankung betrifft 15 Millionen Menschen in Europa und in den USA. Die Inzidenz beträgt 1-2% und steigt auf etwa 4% in der neunten Lebensdekade an.

Die Ablagerungen in Form von Plaques bestehen hauptsächlich aus amyloidogenem β -Amyloid. Diese amyloidogene Molekülspezies wird durch Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) gebildet (Kang et al., Nature, 325(6106):733-6, 1987; Goldgaber et al., J Neural Transm Suppl., 24: 23-28, 1987). APP, ein Transmembranprotein, dessen physiologische Funktion noch nicht vollständig geklärt ist (Selkoe, J Alzheimers Dis., 3(1): 75-80, 2001), kommt ubiquitär im Organismus vor, vorwiegend jedoch in neuronalen Zellen.

Während und nach dem Transport des APP durch den sekretorischen Weg kann das Protein unterschiedlich gespalten werden (Goate et al., Nature, 349(6311): 704-6, 1991). Die entsprechenden proteolytischen Aktivitäten werden α -, β - oder γ -Sekretase genannt. Die Aktivität der α -Sekretase führt zur Abspaltung des löslichen, extrazellulären Teils des Proteins (Esch et al., Science, 248(4959): 1122-4, 1990). Der Transmembranteil bleibt dabei zurück (non-amyloidogenic pathway). Ein anderer Weg der Prozessierung beinhaltet die Spaltung durch β - und γ -Sekretase (amyloidogenic pathway). Die Spaltung durch die β -Sekretaseaktivität resultiert in einem etwas kleineren sezernierten Fragment (β -APPs) und einem größeren Transmembranteil (C-99). Das C-99 Fragment wird anschließend durch die γ -Sekretaseaktivität innerhalb des Transmembranteils gespalten. Aus dieser Spaltung, die prinzipiell an zwei Stellen erfolgen kann, resultieren die amyloidogenen A β -Peptide mit 40 oder 42 Aminosäuren (A β 1-40, 1-42).

A β 1-42 besitzt eine starke Neigung zur Bildung von β -Faltblattstrukturen, die kaum mehr auf natürliche Art und Weise abbaubar sind. β -Faltblattstrukturen neigen sehr stark zur Fibrillenbildung und formieren sich schließlich zu großen Aggregaten.

Neben der starken Neigung zur Aggregation zeichnet sich A β 1-42 besonders durch eine ausgeprägte Toxizität aus. Unter anderem führt die Anwesenheit von A β 1-42 zu einer Erhöhung

des oxidativen Stresses sowie erhöhter Lipidperoxidation (Butterfield DA, Free Radic Res. 2002 Dec; 36(12): 1307-13).

5 Aβ1-42 stört die Funktionalität der Synapsen und führt zu Exzitotoxizität durch eine Störung des zellulären Kalzium-Haushalts. Durch die bereits erwähnte Lipidperoxidation kommt es zur Entstehung von toxischen Oxidationsprodukten, welche die Funktionalität von ATPasen, Glutamat- und Glucosetransportern stören (Mattson MP and Chan SL, Cell Calcium. 2003 Oct-Nov; 34(4-5): 385-97). Die Folge ist ein Verlust von Nervenzellen durch Nekrose bzw. Apoptose.

10 Es existiert eine Reihe von in vivo- und in vitro-Modellen, welche die Rolle von Aβ1-42 im Zusammenhang mit Neurodegeneration eindrucksvoll bestätigen. In transgenen Mausmodellen konnten auch Verhaltensdefizite klar mit Aβ1-42 in Zusammenhang gebracht werden.

15 Das US-Patent Nr. 5,985,242 beschreibt aus D-Aminosäuren bestehende retroinverse Sequenzen, abgeleitet vom Aminosäure-Bereich 17-21 von β-Amyloid. Die dort beschriebenen Moleküle beeinflussen die Aggregation von β-Amyloid.

20 Die WO-03/082906 A offenbart Peptide, die von N-terminalen Sequenzen des β-Synukleins abgeleitet sind und Schutzwirkung gegenüber der Neurotoxizität von β-Amyloid entfalten.

25 Die direkte Behinderung des Aggregationsverhaltens von β-Amyloid durch direkt vom β-Amyloid Protein abgeleitete Sequenzen, wie in der US-5,985,242 vorgeschlagen, birgt jedoch das Risiko weiterer Komplikationen, da bekannterweise bereits kleine Amyloid-ähnliche Peptide direkt neurotoxisch sein können. Dagegen könnte schon die Hemmung der durch bereits aggregiertes Aβ1-42 ausgeübten Neurotoxizität (das heißt, ohne explizite Beeinflussung des Aggregationsverhaltens) einen großen Vorteil bieten. Die in der WO 03/082906 A beschriebenen, aus L-Aminosäuren aufgebauten Peptide erfüllen zwar diese Vorgabe, weisen aber eine für die Verwendung als Arzneimittel nicht ganz optimale Stabilität auf.

30 Es stellte sich somit die erfindungsgemäße Aufgabe, Peptidomimetika zu finden, die spezifischen Schutz gegen Amyloid-vermittelte Neurotoxizität ausüben, aber in keiner Leserichtung Gemeinsamkeiten mit der Aminosäureabfolge in β-Amyloid aufweisen.

35 Erfindungsgemäß wird ein Peptidomimetikum aus rechtsdrehenden Aminosäuren vorgeschlagen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es als zentrale D-Aminosäuresequenz vGek mit Dval-gly-Dglu-Dlys umfasst, wobei gly gleich D-Glycin gleich L-Glycin ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen dieses erfindungsgemäßen Peptidomimetikums sind gemäß Unteransprüche offenbart.

40 Die Erfindung umfasst weiters ein Arzneimittel zur Anwendung bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen, enthaltend zumindest ein Peptidomimetikum aus rechtsdrehenden Aminosäuren, welches als zentrale D-Aminosäuresequenz vGek mit Dval-gly-Dglu-Dlys umfasst, wobei gly gleich D-Glycin gleich L-Glycin ist.

45 Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Peptidomimetika, die aus D-Aminosäuren zusammengesetzt sind, ist die höhere Stabilität gegenüber dem Abbau durch verschiedene, im Körper vorkommende Enzyme - vornehmlich Peptidasen. Aus diesem Grund wurde die Stabilität des Kernsequenz-Mimetikums vGek mit der des entsprechenden retroinversen Peptids KEGV gemäß WO 03/082906 A verglichen, wobei die Peptide gemeinsam mit einem Rattenhirnhomogenat für 15 Minuten sowie 1, 3 und 24 Stunden inkubiert wurden.

55 Dazu wurde frisch isoliertes Rattenhirn in Tris-Puffer (pH 7,6) homogenisiert und sofort verwendet. Jeweils ein Teil einer 1mM Peptidlösung und vier Teile des Homogenats wurden bei 37°C inkubiert. Nach der Inkubation wurden die abbauenden Enzyme durch Zugabe von 50µl 0,1M HCl abgestoppt. Anschließend folgte eine Denaturierung der Proteine mit Methanol (Volums-

verhältnis: 1:4) bei -20°C für 60 Minuten. Danach wurde 20 Minuten lang bei 4°C und 29 000g zentrifugiert.

Schließlich wurden die Proben unter Vakuum aufkonzentriert und mittels RP-HPLC (Liquid chromatograph, mit UV/Vis Detektor, Detektionswellenlänge: 220 nm; Lösungsmittel: (A) 0.1% TFA / Wasser (A), 0.1% TFA in 80% ACN / Wasser (B); Säule: Phenomenex Jupiter C18 (250x4 mm, 5 µm 300 Å), Flussrate: 1.2 ml/min, Gradienten: 0 bis 15% B nach 30 min (KEGV_{OH}), 0% B isokratisch für 10 min danach bei 0 bis 15% B nach 30 min (KEGV_{NH2}), 0 bis 15% B nach 20 min (vGek_{NH2}) analysiert.

Alternativ wurde auch LC-MS (Applied Biosystems 140C Microgradient System; Lösungsmittel: 0.1% HCOOH / Wasser (A), 0.1% HCOOH in 80% Azetonitril / Wasser (B) ; Säule: Alltech Hypersil C18 (150x2.1 mm, 5 µm 100 Å), Flussrate: 0.15 ml/min, Gradient: 0 bis 15% B nach 20 min; Detektor: Finnigan TSQ-7000 Triple Quadrupole Mass Spectrometer, m/z Range: 10-1000, scan time: 1.0 sec) verwendet.

Es wurde schließlich bestätigt, dass das Peptid KEGV sowohl in amidierter, wie auch in nicht amidierter Form verhältnismäßig schnell abgebaut wird. Bereits nach 15 Minuten sind nur noch etwa 50% der eingesetzten Substanz aufzufinden und nach einer Stunde ist kein vollständiges KEGV mehr nachweisbar. Die Kernsequenz des Mimetikums vGek hingegen besitzt eine wesentlich höhere Enzymresistenz: Noch nach 24h ist vGek_{NH2} in dem Versuchsansatz nachweisbar.

Probe	$T_{1/2}$	15 min	1h	3h	24h
KEGV _{OH}	<15min	14%	0%	0%	0%
KEGV _{NH2}	<15min	22%	0%	0%	0%
vGek _{NH2}	20 - 24h	-	-	70%	50%

Aus der Tabelle können die jeweiligen Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) der untersuchten Peptide abgelesen werden. In den Spalten 3 bis 6 ist ablesbar welcher Anteil der eingesetzten Probenmenge nach 15 min sowie 1, 3 bzw. 24h noch nachweisbar war. Daraus ist ersichtlich, dass unter den gewählten in vitro-Bedingungen, die eine Annäherung an die Verhältnisse im Gehirn darstellen, die Stabilität des erfindungsgemäßen Peptidomimetikums vGek um 2-3 Größenordnungen oberhalb derjenigen des entsprechenden Peptids KEGV liegt.

Um die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Peptidomimetikums in einem relevanten biologischen System zu prüfen, wurden in Zellkulturen Schädigungsversuche mit Aβ-1-42 (β-Amyloid) durchgeführt. Als Zellkultursystem wurden differenzierte SHSY-5Y Zellen verwendet.

Die noch nicht differenzierten Zellen wurden in 96well Platten bei 37°C in einer 5% CO₂ enthaltenden Atmosphäre in DMEM/F12 (Cambrex) bis zur Konfluenz kultiviert. Zur Differenzierung wurde folgende Mediumzusammensetzung gewählt: 10 µM All-Trans-Retinolsäure, 10% FBS, 4mM L-Glutamin, 200 Units/ml Penicillin, 200µg/ml Streptomycin, 0,5% DMSO in MEM non-essential-amino-acids (e.g. Cambrex). Nach acht Tagen im Differenzierungsmedium waren 3 x 10⁵ Zellen/cm² in Form eines Monolayers vorhanden.

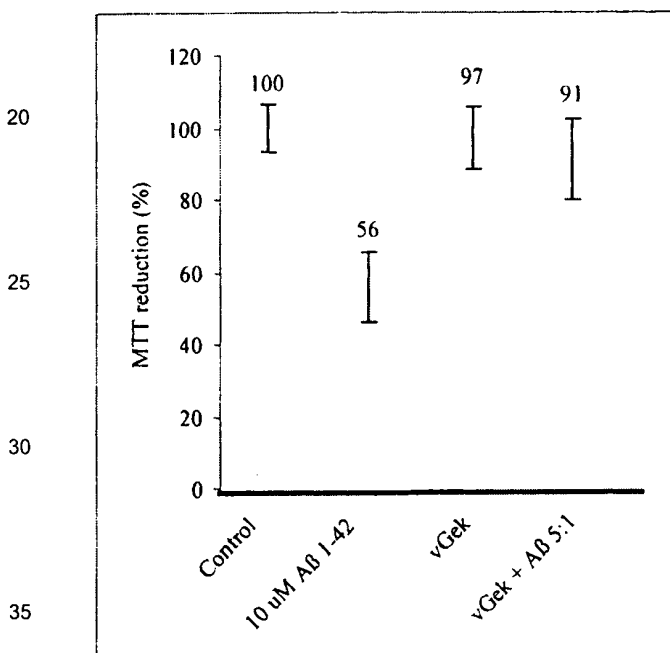
Vor der Applikation wurden die Testsubstanzen für 10min in bereits im Kulturmedium gelöster Form beschallt. Dieses Medium enthielt 2% FBS (Fetal Bovine Serum, foetales Rinderserum) und war frei von Phenolrot, Retinolsäure und DMSO.

Aβ-1-42 wurde vor der Zugabe für 24h bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln voraggregiert.

Zur Schädigung der Zellen wurde das Differenzierungsmedium abgezogen und durch neues Medium, das 2% FBS, 10µM aggregiertes Aβ-1-42 sowie jeweils 50µM des zu testenden Peptids enthielt, ersetzt.

- 5 Um die Zahl der überlebenden Zellen zu bestimmen, wurden 40µg 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenol Tetrazolium-Bromid (MTT) pro well zugesetzt und für 3h bei 37°C inkubiert. Zum Prinzip der Methode: Nur lebende Zellen können gelbes MTT zu blau gefärbten Formazankristallen umsetzen.
- 10 Danach wurde das Medium vorsichtig abgeleert und die entstandenen Formazankristalle mit einer DMSO/Ethanol Lösung (4:1) gelöst. Schließlich wurde die erhaltene Farbintensität bei 550nm in einem ELISA-Reader gemessen.

- 15 Die Eigenschaften der Kernsequenz vGek wurden mit einem MTT-Test an der Überlebensrate von SHSY-5Y Zellen überprüft. Die Testergebnisse sind in folgendem Diagramm dargestellt:



[HM1]

- 40 Daraus ist zu ersehen, dass die Überlebensrate in Anwesenheit von 10µM voraggregiertem Aβ-1-42 auf 56% absinkt. Die dritte Säule, welche mit vGek bezeichnet ist, zeigt, dass vGek in einer Konzentration von 50µM keinen feststellbaren Einfluss auf das Überleben der Zellen hat. Anhand der äußerst rechts liegenden Säule (vGek + Aβ 5:1) lässt sich zeigen, dass 50µM des Peptidomimetikums vGek die Überlebensrate trotz der Anwesenheit von 10µM Aβ-1-42 nicht absinken lässt. Das bedeutet insgesamt, dass die Kernsequenz vGek in der eingesetzten Kon-
- 45 zentration nicht toxisch ist, jedoch in der Lage ist, die durch Aβ-1-42 bewirkte Schädigung der SHSY-5Y Zellen fast vollständig zu verhindern.

- 50 Die chemische Synthese eines Peptids aus D-Aminosäuren sowie auch die Herstellung der Kernsequenz vGek kann mit konventionellen Verfahren, zum Beispiel mit der Merrifield Solid Phasen Synthesetechnik durchgeführt werden (Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85: 2149-2154, 1963; Kent et al., Synthetic Peptides in Biology and Medicine, 29 ff eds Alitalo et al., Elsevier Science Publishers 1985; Haug J.D., Peptide Synthesis and the Protecting Group Strategy, American Biotechnology Laboratory, 5 (1), 40-47, 1987). Die Verfahren zur chemischen Peptid-
- 55 synthese umfassen auch die Verwendung automatischer Peptidsynthesizer unter Verwendung kommerziell erhältlicher geschützter Aminosäuren, wie zum Beispiel Biosearch (Modell 9500

und 96001), Applied Biosystems Inc. (Modell 430), Miligen (Modell 9050) und andere.

Zur Herstellung der um die Kernsequenz erweiterten Peptidomimetika, wie gemäß Anspruch 3 offenbart, erfolgt die übliche Derivatisierung am C-terminalen und/oder N-terminalen Ende der Kernsequenz VgeK.

So können Lysin und das aminoterminal Ende mit Succinat oder anderen Carboxylsäure-Anhydriden derivatisiert werden. Diese Reaktionen haben den Effekt, dass die Ladung des Lysinyl-Restes umgekehrt wird. Andere geeignete Reagenzien zur Derivatisierung Alphaamino - enthaltender Reste umfassen Imido-Ester wie Methyl-Bicolinimidat, Pyridoxal-Phosphat, Pyridoxal, Chlorborhydrid, Trinitrobenzolsulfonsäure, O-Methyl-Isoharnstoff, 2, 4-Pentandion und Transaminase katalysierte Reaktionen mit Glyoxylat.

Freie Carboxyl-Seitengruppen (z.B. Glutamyl) können durch Reaktion mit Carbodiimiden (R'-N-C-N-R') wie 1-Cyclohexyl-3-(2-Morpholinyl(4-Ethyl)) Carbodiimid oder 1-Ethyl-3-(4-Azonio-4, 4-Dimethylpentyl)-Carbodiimid selektiv modifiziert werden.

Weitere Modifizierungen beinhalten die Hydroxylierung von Lysin, die Methylierung der α -Aminogruppe von Lysin und Arginin, sowie die Acetylierung der N-terminalen Aminogruppe und die Amidierung der C-terminalen Carboxylgruppen. Beispiele für solche Derivatisierungen sind die Formyl-, Acetyl- und Propionyl sowie die Methylamide und Dimethylamide. Sämtliche hier genannten Methoden zur Derivatisierung sind dem Peptidchemiker geläufig.

Im Allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in therapeutisch effektiven Mengen in Verbindung mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern oder Lösungsmitteln verabreicht. Solche Träger umfassen beispielsweise physiologische Kochsalzlösungen, gepufferte Kochsalzlösungen, Dextrose, Wasser, Glycerin, Ethanol und Kombinationen daraus. Die jeweilige Formulierung soll an die Art der Verabreichung angepasst sein.

Die Zusammensetzung kann, wenn nötig, auch unterschiedliche Mengen von Feuchtespendern oder Emulgatoren oder pH-puffernden Substanzen enthalten. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann eine flüssige Lösung sein, eine Suspension, eine Emulsion, eine Tablette, eine Pille, eine Kapsel, eine Retard-Formulierung oder ein Pulver. Die Zubereitung kann auch als Suppositorium mit üblichen Bindemitteln und Trägersubstanzen, wie Triglyzeriden hergestellt werden. Orale Formulierungen können Standardträger wie Mannitol, Laktose, Stärke, Magnesiumstearat, Natriumsaccharin, Zellulose, Magnesiumcarbonat und andere in pharmazeutischem Reinheitsgrad enthalten. Verschiedene Verabreichungssysteme sind bekannt und können verwendet werden, um die therapeutische Anwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zu gewährleisten, wie z.B. die Verkapselung in Liposomen, Mikropartikeln und Mikrokapseln.

Die Verabreichungsform wird in Übereinstimmung mit in der Pharmazie üblichen Verfahren für eine intravenöse Administration am Menschen oder anderen Säugetieren zubereitet. Typischerweise liegen die Zusammensetzungen für die intravenöse Verabreichung in Form einer sterilen, isotonischen, wässrigen Pufferlösung vor. Wenn notwendig, kann die Zubereitung auch Lösungsvermittler und lokal wirksame Anästhetika enthalten, um den Schmerz an der Injektionsstelle zu lindern.

Im Allgemeinen werden die Bestandteile entweder getrennt oder vermischt in einer Dosierungseinheit zur Verfügung gestellt, zum Beispiel als trockenes, lyophilisiertes Pulver oder wasserfreies Konzentrat in einem hermetisch versiegelten Container, wie eine Ampulle, an der die Menge des aktiven Arzneimittelwirkstoffes vermerkt ist.

Wenn die Darreichungsform als Infusion verabreicht werden muss, kann sie in einer Infusionsflasche, die steriles Wasser oder Salzlösung in pharmazeutischem Reinheitsgrad enthält, aufge-

löst werden. Wenn die Zubereitung durch Injektion verabreicht werden soll, kann eine Ampulle mit sterilem Wasser für Injektionszwecke oder Kochsalzlösung so zur Verfügung gestellt werden, dass die Einzelbestandteile vor der Administration bestimmungsgerecht vermischt werden können.

Die therapeutischen Substanzen, die in der vorliegenden Anmeldung beschrieben werden, können sowohl in freier Form als auch als pharmazeutisch verträgliches Salz formuliert werden. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche, die mit freien Aminogruppen gebildet wurden, z.B. jene, die von der Salzsäure oder der Oxalsäure stammen und solche, die mit freien Carboxylgruppen, wie jene von Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium, Eisenoxiden, Isopropylamin, Triethylamin, 2-Ethylaminoethanol, Histidin, Procain und anderen gebildet werden.

Die Menge des Arzneimittels, das in der vorliegenden Erfindung beschrieben wird, muss für die Behandlung der speziellen Erkrankung oder des Zustands effektiv sein; dies wird von der Art und dem Grad abhängen und durch standardisierte klinische Verfahren bestimmt. Die genaue Dosis, die gemäß Anmeldung angewendet werden muss, hängt auch von der Art der Verabreichung und dem Schweregrad der Erkrankung oder der Störung ab. Diese Menge sollte nach Einschätzung des erfahrenen Arztes unter Berücksichtigung der spezifischen Patientenumstände angepasst werden. Geeignete Dosierungsbereiche für die intravenöse Verabreichung liegen im Allgemeinen zwischen 20 - 4.000 µg des aktiven Bestandteils pro kg Körpergewicht. Geeignete Dosierungen für intranasale Anwendungen liegen im Bereich zwischen 0,01 µg pro kg Körpergewicht bis zu 1mg pro kg Körpergewicht. Effektive Dosierungen für orale Anwendungen liegen im Bereich von 1mg bis 1.000mg pro kg Körpergewicht und Tag. Die effektiven Dosierungen werden von Dosiswirkungskurven, die aus in vitro-Modellen oder Tiermodelltestsystemen abgeleitet werden, extrapoliert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die erfindungsgemäßen Peptidomimetika aus rechtsdrehenden Aminosäuren stabil gegen enzymatische Zersetzung sind; dies ist bedingt durch die rechtsdrehende Form der Aminosäuren. Es kann dadurch eine erhöhte Stabilität im Metabolismus und demgemäß eine zielorientierte Wirkung am gewünschten Wirkort bewirkt werden. Die erfindungsgemäßen Peptidomimetika enthaltenden Arzneimittel können zumindest die weitere Ausbildung der bei neurodegenerativen Erkrankungen auftretenden Plaques' hemmen und sind deshalb relativ nebenwirkungsfrei, da die Kernsequenz vGek keinerlei toxische Auswirkungen im Organismus zeigt.

Patentansprüche:

1. Peptidomimetikum aus rechtsdrehenden D-Aminosäuren umfassend eine zentrale Kernsequenz vGek mit Dval-gly-Dglu-Dlys, wobei gly gleich D-Glycin gleich L-Glycin ist.
2. Peptidomimetikum nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass die zentrale Kernsequenz an ihrem N-terminalen und/oder C-terminalen Ende um weitere rechtsdrehende D-Aminosäuren erweitert ist.
3. Peptidomimetikum nach Anspruch 2 ausgewählt aus der Gruppe:
rervGek
vGekrer
ervGek
revGek
vGeker
vGekre,
wobei r = D-Arginin, e = D-Glutaminsäure, v = D-Valin, G = D-Glycin = L-Glycin, k = D-Lysin sind.

4. Arzneimittel zur Anwendung bei der Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen, *gekennzeichnet durch* wenigstens ein Peptidomimetikum nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Wirkstoff.

5

Keine Zeichnung

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55