



NUMERO DE PUBLICATION : 1003762A3

NUMERO DE DEPOT : 8901173

Classif. Internat.: A61K

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 09 Juin 1992

---

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 06 Novembre 1989 à 11h00  
à l' Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse 35, CH-4002 BALE(SUISSE)

représenté(e)s par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Département des Brevets et Marques - CH 4002 Bale SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVELLE UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA SOMATOSTATINE ET DE SES ANALOGUES ET DERIVES.

Priorité(s) 11.11.88 DE DEA 3838380

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 09 Juin 1992  
PAR DELEGATION SPECIALE :

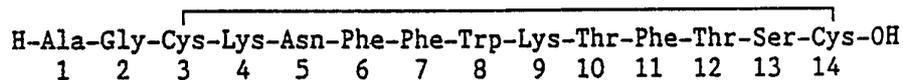
WUYTS L  
Directeur.

Nouvelle utilisation thérapeutique de la somatostatine et de ses analogues et dérivés

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique de la somatostatine d'origine naturelle et de ses analogues ou dérivés.

L'invention concerne en particulier une nouvelle utilisation thérapeutique de la somatostatine naturelle et de ses analogues et dérivés, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, lesdits composés étant désignés ci-après les composés de l'invention.

La somatostatine est un tétradécapeptide comprenant un reste dodécapeptidique cyclique et répondant à la formule



Elle inhibe la libération de l'hormone de croissance, de l'insuline et du glucagon et réduit les sécrétions gastriques.

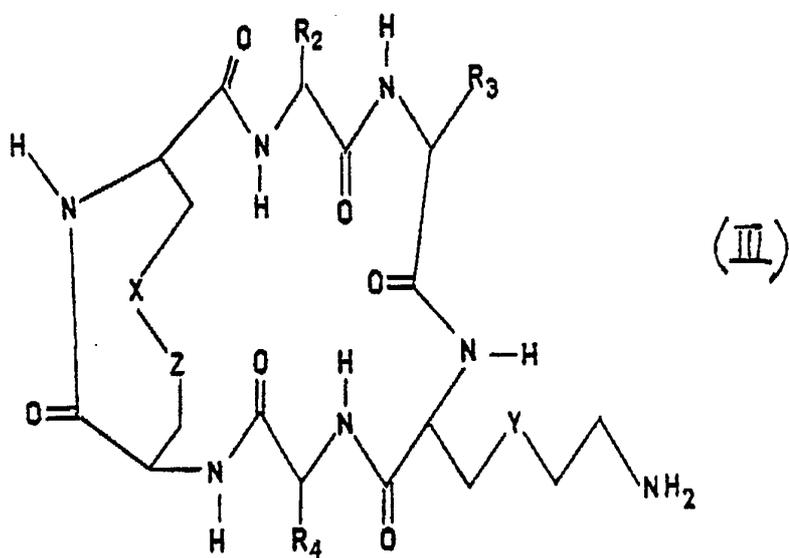
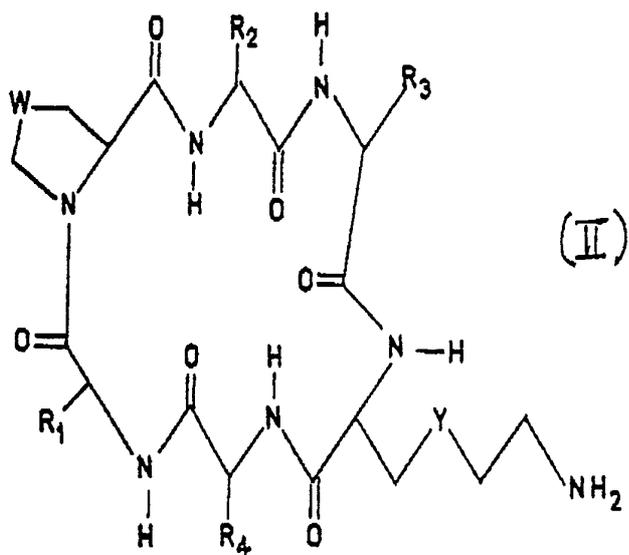
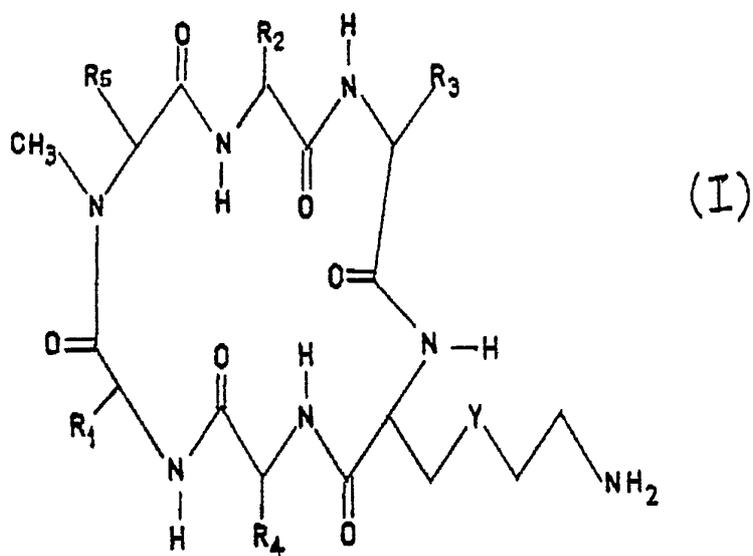
Par l'expression "analogue ou dérivé de la somatostatine", on entend l'un quelconque des polypeptides cycliques ou à chaîne linéaire dérivé de la somatostatine naturelle dans laquelle un ou plusieurs restes d'acides-amino ont été supprimés et/ou substitués par un ou plusieurs autres restes d'acides-amino et/ou dans laquelle un ou plusieurs groupes fonctionnels ont été remplacés par un ou plusieurs autres groupes fonctionnels et/ou dans laquelle un ou plusieurs groupes ont été remplacés par un ou plusieurs autres groupes isostères. L'expression "analogue ou dérivé" comprend également les peptides correspondants comportant un reste glucidique. En général, le terme englobe tous les dérivés modifiés d'un peptide biologiquement actif qui exercent un effet qualitativement similaire à celui de la somatostatine non modifiée, par exemple qui se fixent sur les récepteurs de la somatostatine et inhibent la sécrétion de la GH.

Les analogues ou dérivés cycliques, pontés et linéaires de la somatostatine sont connus et ont été décrits ainsi que leurs procédés de préparation par exemple dans les demandes de brevet américain 4 310 518 et 4 235 886, dans les demandes de brevet européen EP-A-1295, 29 310, 29 579, 63 308, 70 021, 215 171, 203 031, 214 872, 143 307, 298 732, 277 419 et dans la demande de brevet belge BE-A-900 089.

Lorsque les composés de l'invention comportent un reste glucidique, il est relié de préférence au groupe amino par une liaison autre qu'une liaison directe N-glucosidique, de préférence à un groupe amino N-terminal et/ou à au moins un groupe amino présent dans une chaîne latérale du peptide, plus préférentiellement à un groupe amino N-terminal. De tels composés et leur préparation sont décrits par exemple dans la demande internationale WO 88/02756.

Les composés préférés de l'invention sont les suivants:

- A. La somatostatine d'origine naturelle
- B. Les composés de formule I à III



dans lesquelles

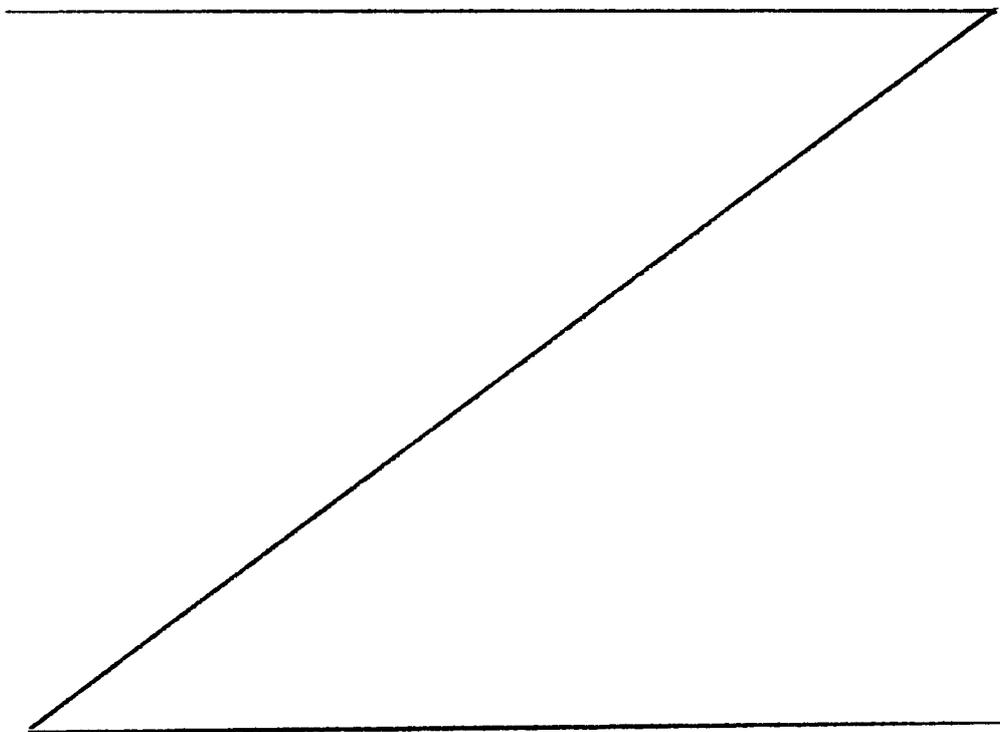
- W signifie S ou  $(CH_2)_s$ , où s signifie 0, 1 ou 2;
- l'un de X et Z signifie S et l'autre signifie S ou  $CH_2$ ;
- Y signifie S ou  $(CH_2)_t$ , où t signifie 0, 1 ou 2;
- chaque  $R_1$  et  $R_2$  signifie, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle, benzyle portant 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$ , ou un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  substitué par un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons;
- $R_3$  signifie un groupe 3-indolylméthyle, non substitué ou substitué par des halogènes ou des groupes alkyle en  $C_1-C_5$  ou alcoxy en  $C_1-C_5$ ;
- $R_4$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxyalkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle, (carboxy)-alkyle en  $C_1-C_5$ , amino-alkyle en  $C_1-C_5$  ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$ ;
- $R_5$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$ .

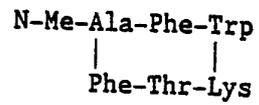
Comme exemples de groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle,

iso-propyle, butyle, sec.-butyle et pentyle; comme exemples de groupes alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert.-butoxy et pentoxy; comme halogène, on peut citer le fluor, le chlore, le brome ou l'iode; par l'expression "hétérocycle à 5 ou 6 chaînons", on entend des hétérocycles comportant 1 ou 2 hétéroatomes d'oxygène, d'azote et/ou de soufre, par exemple l'imidazole, le furanne, le thiazole, le pyrazole et la pyridine.

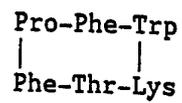
Les composés de formule I, II et III, peuvent comprendre plusieurs centres asymétriques et exister par conséquent sous forme d'isomères optiques. Chaque centre asymétrique des divers amino-acides qui constituent ces hexapeptides cycliques, peut avoir la configuration D ou L.

Les analogues hexapeptidiques cycliques suivants sont représentatifs des somatostatines de formule I, II et III:

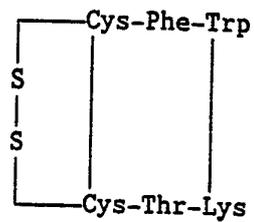




Ia



IIa



IIIa

Les composés préférés de formule I sont les suivants:

- 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-S-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 6) Cyclo-(N-Me-Ala-Phe-L-S-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)

Les composés préférés de formule II sont les suivants:

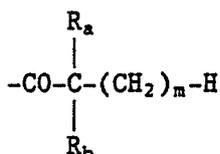
- 12) Cyclo-(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 13) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 14) Cyclo-(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 15) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe)
- 16) Cyclo-(Pro-Phe-D-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 17) Cyclo-(Pro-Phe-L-5-F-Trp-Lys-Thr-Phe)
- 18) Cyclo-(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe)

Les composés préférés de formule III sont les suivants:

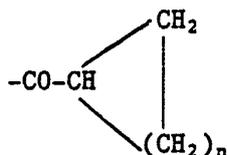
- 19) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-D-Trp-Lys-Thr)
- 20) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-D-Trp-Lys-Val)
- 21) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Tyr-L-Trp-Lys-Val)
- 22) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Phe-D-Trp-Lys-Thr)
- 23) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Phe-L-Trp-Lys-Thr)
- 24) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -His-D-Trp-Lys-Thr)
- 25) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -His-D-Trp-Lys-Val)
- 26) Cyclo-( $\overbrace{\text{Cys-Cys}}$ -Ala-Phe-D-Trp-Lys-Thr).



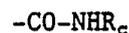
ou bien  
chaque symbole  $Y_1$  et  $Y_2$  signifie indépendamment  
l'hydrogène ou un groupe de formule (1) à (5)



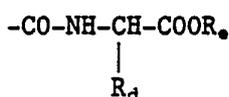
(1)



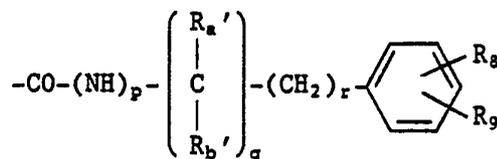
(2)



(3)



(4)

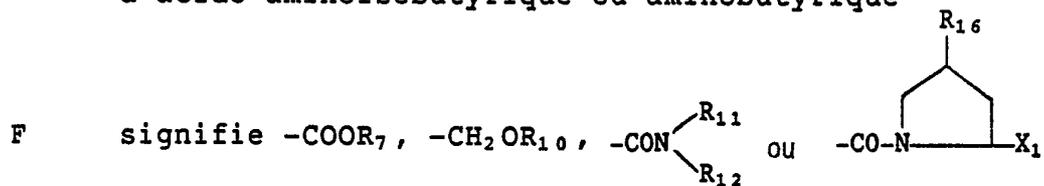


(5)

dans lesquelles

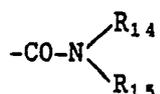
- $R_a$  signifie un groupe méthyle ou éthyle,  
 $R_b$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,  
 $m$  signifie un nombre entier de 1 à 4,  
 $n$  signifie un nombre entier de 1 à 5,  
 $R_c$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_6$ ,  
 $R_d$  signifie le substituant fixé sur l'atome de carbone  $\alpha$  d'un  $\alpha$ -amino-acide naturel ou synthétique (y compris l'hydrogène),  
 $R_e$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ ,  
 $R_a'$  et  $R_b'$  signifient chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,  
 $R_8$  et  $R_9$  signifient chacun, indépendamment, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou alcoxy en  $C_1-C_3$ ,  
 $p$  signifie 0 ou 1,  
 $q$  signifie 0 ou 1, et  
 $r$  signifie 0, 1 ou 2,

- B signifie -Phe- éventuellement substitué dans le cycle par un halogène ou par un groupe  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ , alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_3$  et/ou alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , ou 3-(2-naphtyl)-alanine,
- C signifie (L)-Trp- ou (D)-Trp- éventuellement  $\alpha$ -N-méthylés et éventuellement substitués dans le cycle benzénique par un halogène ou par un groupe  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ , alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_3$  et/ou alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,
- D signifie -Lys-, -Lys- dans lequel la chaîne latérale contient O ou S en position  $\beta$ ,  $\gamma$ F-Lys,  $\delta$ F-Lys, éventuellement  $\alpha$ -N-méthylés, ou un reste 4-aminocyclohexyl-Ala ou 4-aminocyclohexyl-Gly,
- E signifie Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile ou un reste d'acide aminoisobutyrique ou aminobutyrique



où

- $\text{R}_7$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,
- $\text{R}_{10}$  signifie l'hydrogène ou le reste d'un ester physiologiquement acceptable et physiologiquement hydrolysable,
- $\text{R}_{11}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , phényle ou phénylalkyle en  $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ ,
- $\text{R}_{12}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_3$  ou un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ ,
- $\text{R}_{13}$  signifie  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-OH}$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  ou signifie le substituant fixé sur l'atome de carbone  $\alpha$  d'un  $\alpha$ -amino-acide naturel ou synthétique (y compris l'hydrogène), et
- $\text{X}_1$  signifie un groupe de formule  $-\text{COOR}_7$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$  ou



où

$R_7$  et  $R_{10}$  ont les significations indiquées plus haut,

$R_{14}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  et

$R_{15}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , phényle ou phénylalkyle en  $C_7-C_{10}$ , et

$R_{16}$  signifie l'hydrogène ou un groupe hydroxy,

$R_{11}$  devant signifier l'hydrogène ou un groupe méthyle lorsque  $R_{12}$  signifie  $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ , et les restes B, D et E ont la configuration L et les restes en position 2 et 7 et les restes  $Y_1$  4) et  $Y_2$  4) ont chacun indépendamment la configuration (L) ou (D),

sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

Dans les composés de formule IV, les significations suivantes ou leurs combinaisons sont préférées:

1. A signifie un groupe phénylalkyle en  $C_7-C_{10}$ , spécialement un groupe phenéthyle, ou un groupe de formule RCO. A signifie de préférence un groupe de formule RCO.

1.1. R signifie de préférence un groupe alkyle en  $C_1-C_{11}$  ou un groupe phénylalkyle en  $C_7-C_{10}$ , spécialement un groupe phénylalkyle en  $C_7-C_{10}$ , plus spécialement un groupe phenéthyle, ou RCO a les significations a), b) ou c).

1.2 Lorsque RCO a les significations a), b) ou c), le groupe  $\alpha$ -amino des restes d'acides aminés a) et b) et le groupe amino N-terminal des restes dipeptidiques c) est de préférence non substitué ou mono-substitué par un groupe alkyle en  $C_1-C_{12}$ , spécialement en  $C_1-C_3$ , plus spécialement par un groupe méthyle. Le

groupe amino N-terminal est plus préférablement non substitué.

1.3 Lorsque RCO a la signification a), il signifie de préférence a'), c'est-à-dire un reste L- ou D-phénylalanine ou -tyrosine éventuellement mono-substitué sur l'azote par un groupe alkyle en  $C_1-C_{12}$ .

a') signifie plus préférablement un reste L- ou D-phénylalanine ou un reste L- ou D-(N-alkyl en  $C_1-C_8$ )-phénylalanine. a') signifie spécialement un reste D-phénylalanine ou D-(N-alkyl en  $C_1-C_8$ )-phénylalanine, en particulier un reste D-phénylalanine ou D-(N-méthyl)-phénylalanine.

1.4 Lorsque RCO a la signification b) ou c), le reste défini est de préférence lipophile. Les restes b) préférés sont les restes b') c'est-à-dire les restes d' $\alpha$ -amino-acides ayant une chaîne latérale hydrocarbonée, par exemple un groupe alkyle ayant 3, de préférence 4 atomes de carbone ou plus, par exemple jusqu'à 7 atomes de carbone, un groupe naphtyl-méthyle ou hétéroaryle, par exemple le reste 3-(2- ou 1-naphtyl)-alanine ou le reste du triptophane, lesdits restes ayant la configuration L ou D, et les restes c) préférés sont les restes dipeptidiques dans lesquels les restes d'amino-acides individuels sont identiques ou différents et sont choisis parmi ceux définis sous a') et b') ci-dessus.

Comme exemple de reste c), on peut citer le reste 3-(2-naphtyl)-alanine.

1.5 RCO a plus préférablement la signification a), spécialement la signification a').

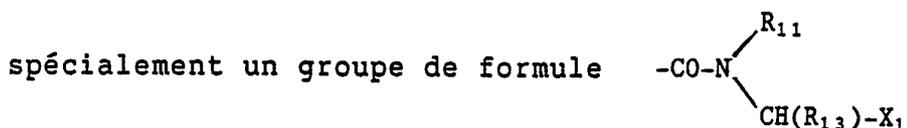
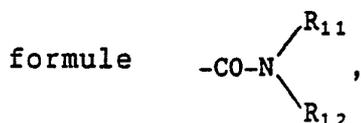
2. B signifie B', B' signifiant Phe ou Tyr.

3. C signifie C', C' signifiant (D)Trp.

4. D signifie D', D' signifiant Lys, MeLys ou Lys( $\epsilon$ -Me), spécialement Lys.

5. E signifie E', E' signifiant Val ou Thr, spécialement Thr.

6. F signifie F', F' signifiant un groupe de

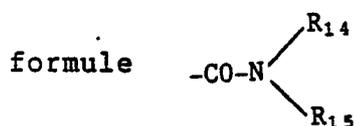


(dans ce cas,  $\text{R}_{11} = \text{H}$  ou  $\text{CH}_3$ ). Dans le dernier cas, le reste  $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$  a de préférence la configuration L.

6.1  $\text{R}_{11}$  signifie de préférence l'hydrogène.

6.2 Comme substituant fixé sur l'atome de carbone  $\alpha$  d'un amino-acide naturel (c'est-à-dire de formule  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{COOH}$ ),  $\text{R}_{13}$  signifie de préférence un groupe  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OH}$ , isobutyle, butyle,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$  ou  $-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$ . Il signifie spécialement  $-\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ .

6.3  $\text{X}_1$  signifie de préférence un groupe de



ou  $-\text{CH}_2-\text{OR}_{10}$ , spécialement de formule  $-\text{CH}_2-\text{OR}_{10}$  et  $\text{R}_{10}$  signifie de préférence l'hydrogène ou a la signification indiquée sous 7 plus bas.  $\text{R}_{10}$  signifie spécialement l'hydrogène.

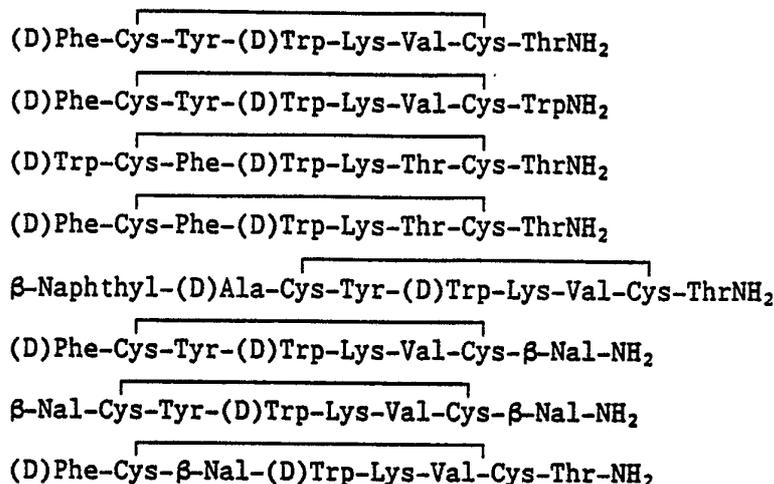
7. Comme reste d'un ester physiologiquement acceptable et physiologiquement hydrolysable,  $\text{R}_{10}$  signifie de préférence HCO, un groupe alkylcarbonyle en  $\text{C}_2-\text{C}_{12}$ , phénylalkylcarbonyle en  $\text{C}_8-\text{C}_{12}$  ou benzoyle.

8. Les restes en position 2 et 7 ont de préférence la configuration L.

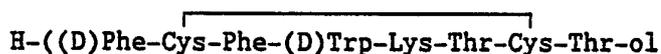
9. De préférence,  $\text{Y}_1$  et  $\text{Y}_2$  forment ensemble une liaison directe.

Les composés préférés de formule IV sont par exemple les composés de formule

H-(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol également connu comme octréotide

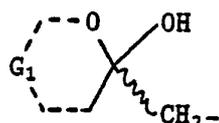


Le composé particulièrement préféré de formule IV est le composé de formule IVA



Comme dérivés appropriés comportant au moins un reste glucidique, on peut citer par exemple les composés de formule IV y compris l'octréotide comportant un reste glucidique. De tels composés sont connus et sont décrits dans la demande internationale WO 88/02756, dont le contenu est incorporé à la présente demande à titre de référence.

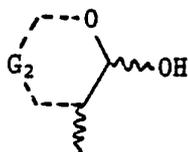
Les dérivés glucidiques préférés de la somatostatine sont les composés de formule IV qui comportent un reste glucidique sur le groupe amino N-terminal, par exemple un reste de formule (a)



(a)

qui est le reste désoxy d'un aldose, par exemple un reste pouvant être obtenu par transposition d'Amadori à partir d'un mono-, di- ou oligosaccharide naturel ou

accessible par synthèse, ou  
un reste de formule (b)



(b)

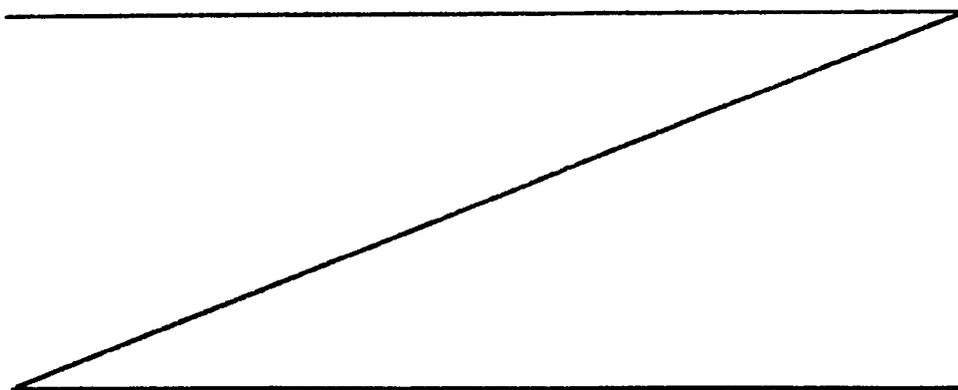
qui est le reste désoxy d'une cétose, par exemple un  
reste pouvant être obtenu par transposition de Heyns à  
partir d'un mono-, di- ou oligocétose naturel ou  
accessible par synthèse, ou  
un reste de formule (c)

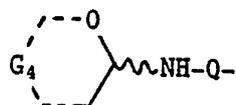


dans laquelle

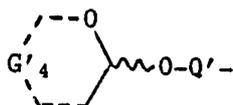
$G_3CO$  signifie un reste d'un acide uronique, par  
exemple l'acide glucuronique ou galacturonique,  
ou d'un acide polyhydroxymono- ou dicarboxylique,  
par exemple l'acide gluconique, l'acide glucari-  
que, l'acide quinique, l'acide acétylmuranique,  
l'acide acétylneuraminique ou l'acide D-glucosa-  
minique, ou

un reste de formule (d 1) à (d 4)

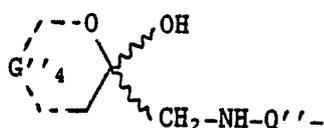




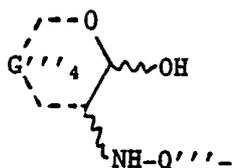
(d 1)



(d 2)



(d 3)



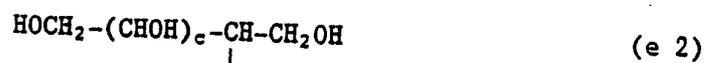
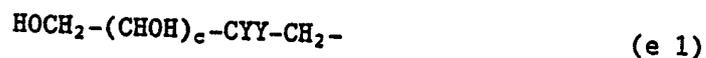
(d 4)

dans lesquelles

Q, Q', Q'' et Q''' signifient des groupes couplant le peptide avec le reste glucidique, par exemple Q signifie de préférence le reste d'un acide dicarboxylique,  $-C_bH_{2b}-CO-$  (b signifie 1 à 6) ou CO ou CS, Q' signifie de préférence  $-C_bH_{2b}-CO-$  ou le reste d'un acide dicarboxylique, chaque reste  $-NHQ''-$  et  $-NHQ'''-$  signifie de préférence le reste d'un acide  $\omega$ -aminocarboxylique, par exemple  $-NH-C_bH_{2b}-CO-$ , et

$G_4$ ,  $G'_4$ ,  $G''_4$  et  $G'''_4$  ont les significations indiquées plus haut pour  $G_1$  ou  $G_2$ ;

un reste de formule (e 1) ou (e 2)

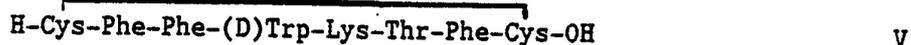


dans lesquelles

l'un de Y signifie l'hydrogène et l'autre signifie l'hydrogène ou un groupe hydroxy et c signifie 2, 3 ou 4, tout groupe hydroxy libre dans le reste polyol de (e a) et (e 2) étant éventuellement lié par une liaison glucosidique à un mono-, di- ou oligosaccharide réducteur ou à un sucre aminé.

Les composés particulièrement préférés sont le  $N\alpha$ -[ $\alpha$ -glucosyl(1-4)-désoxyfructosyl]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (ou composé de formule IVb) et le  $N\alpha$ - $\beta$ -désoxyfructosyl-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol (ou composé de formule IVc).

D. Les composés de formule V à IX



[voir Vale et coll., Metabolism, 27, Supp. 1, 139, (1978)]



[voir les demandes de brevet européen n° 1295 et 78 100 994 9]



[voir R.F. Nutt et coll., Klin. Wochenschr. (1986) 64 (Suppl. VII) 71-73]



(voir la demande de brevet européen n° 200.188)



(voir la demande de brevet européen n° 70.021)

Le contenu de toutes les publications ci-dessus, y compris les composés spécifiques, est incorporé à la présente demande à titre de référence.

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme libre, sous forme de sels ou sous

forme de complexes. Les sels d'addition d'acides peuvent être formés par exemple avec des acides organiques, des acides polymères et des acides minéraux. De tels sels d'addition d'acides comprennent par exemple les chlorhydrates et les acétates. Les complexes sont formés par exemple à partir des composés de l'invention par addition de substances minérales, par exemple de sels minéraux ou d'hydroxydes tels que les sels de Ca et de Zn, et/ou addition de substances organiques polymères.

La somatostatine et ses analogues et dérivés sont généralement décrits comme ayant un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'hormone de croissance, du glucagon et de l'insuline.

La Demanderesse a maintenant trouvé que les composés de l'invention ont une activité protectrice sur les poumons.

Selon un aspect, l'invention concerne donc:

1. Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments destinés à la protection des poumons contre les atteintes pulmonaires aiguës.
  - 1.1 Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire.
  - 1.2 Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement de lésions pulmonaires provoquées ou associées à une oxygénothérapie.
  - 1.3 Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments destinés à améliorer la tolérance à l'oxygène.
  - 1.4 Les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments destinés à l'oxygénation avec O<sub>2</sub> à une concentration supérieure à 40%.

Selon une variante particulière, l'invention concerne les composés de l'invention pour l'utilisation

comme médicaments destinés par exemple au traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë, du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte (SDRA), du syndrome de détresse respiratoire, du syndrome de détresse respiratoire (maladie des membranes hyalines) chez les enfants et les nouveaux-nés, des pneumonies graves, des pneumonites dues à l'oxygène, des oedèmes pulmonaires et d'autres conditions et maladies nécessitant une oxygénothérapie et une surveillance pendant un temps prolongé, par exemple pendant au moins 60 heures, avec une concentration en oxygène supérieure à 40%, par exemple une anesthésie intra- ou post-opératoire.

Selon une autre variante préférée, l'invention concerne les composés de l'invention pour l'utilisation dans la prévention et l'inhibition du développement ou du traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte (SDRA), ce syndrome pouvant être associé ou provoqué par un processus aigu qui atteint directement ou indirectement le poumon, par exemple la septicémie, le syndrome infectieux, les pneumonies bactériennes ou virales, l'aspiration bronchique du contenu gastrique, le traumatisme massif, le traumatisme cérébral, le traumatisme thoracique direct, le choc prolongé ou profond, les brûlures, la noyade, l'embolie graisseuse, la transfusion sanguine massive, la circulation cardio-pulmonaire extra-corporelle, la toxicité de l'oxygène, la pancréatite hémorragique aiguë et le choc à l'endotoxine.

L'invention concerne également

2. L'utilisation des composés de l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné à l'une des indications mentionnées ci-dessus.
3. Une composition pharmaceutique pour l'utilisation dans l'une des indications mentionnées ci-dessus, comprenant un composé de l'invention en association avec un ou plusieurs diluants ou véhicules

pharmaceutiquement acceptables.

L'utilité des composés de l'invention pour le traitement des maladies et des conditions indiquées plus haut, peut être mise en évidence dans des essais pharmacologiques classiques ainsi que dans des essais cliniques, par exemple comme décrit ci-après.

A. Toxicité de l'oxygène

On anesthésie 6 chiens avec 5 mg/kg de thiopental et après intubation, on les maintient anesthésiés avec du thiopental sodique et du bromure de pancuronium. On maintient la température rectale entre 37,5 et 38,5°C. On place une canule dans la veine jugulaire interne et on introduit un cathéter de Swan-Ganz et un autre cathéter dans l'artère fémorale. On examine les paramètres suivants:

- la fréquence cardiaque
- la pression auriculaire droite
- la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne
- la pression capillaire pulmonaire
- la pression artérielle pulmonaire
- le volume courant
- le débit par minute
- la pression en fin d'expiration
- la pression finale du CO<sub>2</sub> expiré
- la concentration en CO<sub>2</sub> à la fin de l'expiration
- les gaz artériels et veineux, la saturation en oxygène
- l'hémoglobine, les électrolytes et le glucose dans le sérum.

On mesure le débit cardiaque selon la méthode de thermodilution. On évalue le volume du shunt et l'espace mort à partir des paramètres ci-dessus. On place un cathéter dans la veine

jugulaire contralatérale pour la substitution du liquide.

30 minutes après l'anesthésie, on évalue les valeurs de base des paramètres ci-dessus. On répartit les chiens en 2 groupes: le premier groupe servant de témoin reçoit par des tubes pendant 48 heures une solution de chlorure de sodium pulvérisée avec 5 l/min d'oxygène et le second groupe est traité pendant 48 heures et reçoit par des tubes la même solution de chlorure de sodium contenant en plus le composé à essayer et pulvérisée avec 5 l/min d'oxygène.

On évalue les paramètres ci-dessus à des intervalles de 4 heures. Les différences observées entre les évaluations de base et les autres sont comparées avec les témoins et analysées. A la fin du traitement, on soumet à un examen histologique les tissus pulmonaires des chiens témoins et des chiens traités.

Dans cet essai, après administration d'un composé de l'invention, par exemple la somatostatine ou le composé de formule IVa, IVb ou IVc, à une dose comprise entre environ 0,001 et 2 mg/heure, on constate une réduction substantielle des lésions pulmonaires provoquées par l'oxygène par rapport au groupe témoin. Administrée à une dose de 1 mg/heure dans l'essai ci-dessus, la somatostatine réduit substantiellement la toxicité de l'oxygène. En particulier, aucune exudation pulmonaire significative n'a été observée chez les animaux traités par les composés de l'invention.

**B. Syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte**

Pour cette étude, on utilise 5 groupes de cobayes (de 20 mois et d'un poids de 750-1150 g):  
Groupe 1: groupe témoin auquel on injecte par voie intraveineuse 2 ml d'une solution physio-

logique.

- Groupe 2: groupe témoin auquel on injecte par voie intraveineuse  $2 \times 10^9$  d'Escherischia coli.
- Groupe 3: Injection rapide du composé à essayer, injecté par voie intraveineuse 5 minutes avant l'injection d'Escherischia coli.
- Groupe 4: Escherischia coli et le composé à essayer sous perfusion continue, d'abord en injection rapide (une dose identique à celle du groupe 3) par voie intraveineuse suivie par une perfusion continue, commencée 60 minutes avant l'injection d'Escherischia coli.
- Groupe 5: perfusion continue du composé à essayer, d'abord une injection rapide (une dose identique à celle du groupe 3) injecté par voie intraveineuse, témoin.

Toutes les heures, on mesure la pression artérielle moyenne. Au temps 0 et 0,5, 1, 2, 4 et 8 heures après, on prélève des échantillons de sang pour la numération des globules blancs et on établit la formule sanguine. On recueille du sang artériel dans des seringues de verre et on le refroidit avec de la glace immédiatement avant de déterminer les gaz sanguins ( $Pa_{O_2}$ ,  $Pa_{CO_2}$ ) et le pH dans un appareil d'analyse du gaz sanguin. Pendant 8 heures, on contrôle en série la résistance et la compliance des voies respiratoires, la ventilation par minute, la fréquence cardiaque, la consommation d'oxygène et le volume des poumons. Par voie intraveineuse on injecte aux animaux  $10 \mu\text{Ci}$  d'albumine marquée à  $^{125}\text{I}$  à 5 heures et  $5 \mu\text{Ci}$  d'érythrocytes marqués à  $^{51}\text{Cr}$  dans 3 ml de sang à 7 heures. Pour traiter l'hypotension et la déshydratation pendant la septicémie, on administre toutes les heures par

voie intraveineuse aux 5 groupes d'animaux 25 ml/kg d'une solution physiologique normale. Au bout de 8 heures, les animaux reçoivent 30 mg de nembutal et 2000 UI d'héparine. 5 minutes plus tard, on tue les animaux; on prélève 8 ml de sang pour la préparation de plasma et on les congèle dans des aliquotes à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à leur utilisation. On ouvre le thorax, on maintient avec des pinces et on dissèque chaque hile du poumon entre les parties maintenues avec des pinces. On retire le sang des poumons et on place les lobes caudaux dans des récipients tarés pour déterminer l'eau dans les poumons.

On calcule le rapport pondéral poumon humide à poumon sec pour déterminer l'eau dans les poumons. En outre, on détermine le rapport de concentration de l'albumine marquée à 125I dans le fluide de lavage broncho-alvéolaire par rapport à celle dans le plasma (indice d'albumine) et l'accumulation de l'albumine marquée à 125I dans les interstices et les lymphatiques pulmonaires (AIMS). On soumet les tissus pulmonaires à un examen histologique pour déterminer l'accumulation neutrophile.

Il ressort de cet essai que les composés de l'invention sont actifs lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse à une dose comprise entre  $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$  et  $2 \text{ mg}/\text{kg}$ . Ainsi, le composé IVa administré sous forme d'une injection rapide de  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  par voie intraveineuse ou par perfusion à une dose de  $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{heure}$  réduit les atteintes pulmonaires provoquées par un choc septique.

On peut obtenir des résultats équivalents dans des essais effectués en relation avec d'autres maladies ou conditions telles que spécifiées plus haut, en utilisant les composés de l'invention, en parti-

culier les composés de formule IVa, IVb ou IVc, à des doses équivalentes à celles décrites plus haut. On peut effectuer un essai clinique par exemple avec des patients souffrant de lésions cérébrales irréversibles et qui reçoivent une ventilation d'oxygène pur. On administre le composé à essayer par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse. A intervalles réguliers, on mesure les gaz de sang artériel, le débit cardiaque, le shunt pulmonaire, le rapport espace mort/volume courant et la compliance thoraco-pulmonaire. Après administration des composés de l'invention, par exemple le composé de formule IVa, IVb ou IVc, par voie intraveineuse, par voie sous-cutanée ou par perfusion, à des doses comprises entre 0,002 et 20 mg/jour, on observe une atténuation de la toxicité de l'oxygène par rapport aux patients recevant le placebo.

Les doses quotidiennes requises selon l'invention dépendent par exemple du composé utilisé, du patient, du mode d'administration et de la gravité de la condition à traiter. Les doses peuvent être du même ordre que celles utilisées pour les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes (GI) telles que les vipomes, ou l'acromégalie, jusqu'à environ 10 fois cette dose.

Ainsi, les tumeurs GI peuvent être traitées au début par 0,05 mg du composé IVa administré 1 ou 2 fois par jour par injection par voie sous-cutanée. On peut augmenter la dose à 0,2 mg 3 fois par jour. Pour l'acromégalie, on peut utiliser des doses comprises entre 100 et 300  $\mu$ g administrées par voie sous-cutanée. Le composé IVa est toléré au moins jusqu'à 1 mg.

Les doses quotidiennes indiquées pour le composé IVa sont comprises entre 0,025 et 1 mg, de préférence entre 0,1 et 1 mg administrées avantageusement par exemple en doses fractionnées jusqu'à 4 fois par jour ou sous une forme à libération prolongée. Les

composés de l'invention peuvent être administrés sous une forme quelconque, en particulier par voie entérale, par exemple sous forme de comprimés ou de capsules, ou de préférence par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables ou de suspensions, par exemple par voie sous-cutanée, par voie intra-musculaire ou par voie intraveineuse. On administre le composé IVa de préférence par voie parentérale sous forme d'une formulation injectable, par exemple à base d'acide lactique. Le composé IVa est le composé préféré. Il peut avantageusement être administré par voie sous-cutanée à des doses quotidiennes comprises entre 50  $\mu\text{g}$  et 1 mg. Le composé IVb est administré de préférence par voie orale, par exemple à une dose comprise entre 2  $\mu\text{g}$  et 20 mg, de préférence entre 300 et 5000  $\mu\text{g}$ . Les doses unitaires peuvent contenir par exemple d'environ 0,5  $\mu\text{g}$  à environ 10 mg de composé IVb.

Selon une autre variante, les composés de l'invention (sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable) peuvent également être administrés sous forme d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhalation ou à l'insufflation. De telles compositions peuvent se présenter sous forme d'un liquide ou de poudre et peuvent contenir un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable. Elles peuvent être administrées sous forme de poudre, par exemple expulsées à partir d'un pulvérisateur, ou sous forme d'un aérosol ou d'une pulvérisation qui permet d'administrer la substance active sous forme d'une poudre ou de fines gouttelettes à partir d'une suspension, d'une solution ou d'une émulsion. En plus de la substance active, les aérosols peuvent contenir un agent propulseur, par exemple un gaz liquéfié ayant un bas point d'ébullition et une basse pression de vapeur, et, si nécessaire, d'autres véhicules pharmaceutiquement acceptables, par exemple un agent tensio-

actif non ionique ou anionique liquide ou solide et/ou un diluant pharmaceutiquement acceptable et/ou un solvant et/ou un agent de stabilisation ou un agent de conservation. Les pulvérisations et les aérosols peuvent être appliqués à l'aide d'un pulvérisateur manuel ou d'une bombe aérosol. Les composés de l'invention peuvent également être administrés par exemple à partir d'une solution, d'une suspension ou d'une émulsion sous forme d'un nébulisat, contenant éventuellement un véhicule, un diluant ou un solvant, par exemple une solution physiologique aqueuse, conjointement à une oxygénothérapie, par exemple selon des procédés de respiration assistée ou de ventilation mécanique. Ladite administration peut être continue ou discontinue.

Les compositions pharmaceutiques destinées à l'utilisation selon l'invention, peuvent être préparées selon les méthodes connues en mélangeant intimement un composé de l'invention avec des diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de l'invention peuvent, si cela est nécessaire ou approprié, être utilisés comme médicaments d'appoint à d'autres médicaments, par exemple à un médicament destiné par exemple à des atteintes graves, par exemple les glucocortico-stéroïdes, ou à des anticorps monoclonaux anti-LPS.

Lorsque les composés de l'invention sont administrés conjointement à un autre médicament par exemple comme médicaments d'appoint, par exemple pour le traitement de maladies spécifiques ou de conditions telles que celles indiquées plus haut, les doses de médicament co-administré dépendent bien entendu du type de médicament utilisé, de la condition à traiter, du traitement désiré etc... En général, on obtient toutefois des résultats satisfaisants en co-administrant le médicament aux doses habituelles ou à des

doses de l'ordre de 80%, par exemple 50%, de celles requises habituellement lorsque ledit médicament co-administré est utilisé seul. Par exemple, on administre l'hydrocortisone par voie intraveineuse à des adultes dans une situation d'urgence à une dose comprise entre 500 mg et 1 g.

Selon ce qui précède, l'invention concerne également:

4. Un médicament pour le traitement du SDRA et comprenant un composé de l'invention en association avec un glucocorticostéroïde.

L'exemple suivant illustre la préparation des compositions de l'invention

Concentration en ml

1. Ampoules

	Exemple 1
A. Octréotide *	0,05 mg
Mannitol	45,00 mg
Acide lactique (88%)	3,4 mg
Hydrogénocarbonate de sodium	jusqu'à pH 4,2
Eau pour injection	q.s.p. 1 ml
Dioxyde de carbone	q.s.
	Exemple 2
B. Octréotide *	0,2 mg
NaCl	7,5 mg
Acide lactique (88%)	3,4 mg
Hydrogéo-carbonate de sodium	jusqu'à pH 4,2
Eau pour injection	q.s.p. 1 ml
Dioxyde de carbone	q.s.

## 2. Flacons

	Exemple 3
Octréotide*	0,2
Mannitol	45,0 mg
Acide lactique (88%)	3,4 mg
Phénol	5,0 mg
Hydrogéo-carbonate de sodium	jusqu'à pH 4,2
Eau pour injection	q.s.p. 1 ml
Dioxyde de carbone	q.s.

\* sous forme d'hydrate de l'acétate et ayant une teneur en peptide libre de 87%.

Les compositions sont préparées selon les techniques habituelles, par exemple par lots de 50 litres, pour donner environ 43 000 ampoules de 1 ml ou 8400 flacons sous dioxyde de carbone. Les compositions sont filtrées (par exemple à travers des mailles de 0,2 micron à 0,5 bar) et introduites dans des ampoules ou des flacons sous des conditions stériles.

Les composés de l'invention sont bien tolérés aux doses requises pour une utilisation selon l'invention. Les composés IVa et IVb par exemple ont le même ordre de tolérance par exemple chez la souris. Pour une injection par voie intrapéritonéale par exemple avec 100 mg/kg, on observe aucune augmentation du SGOT (sérum glutamo-oxaloacétique transaminase). Pour le composé IVb administré par voie orale, la dose maximale non létale chez le rat après 14 jours est par exemple de 2000 mg/kg. Les sels pharmaceutiquement acceptables ont des niveaux de tolérance/activité identiques ou similaires aux composés sous forme libre.

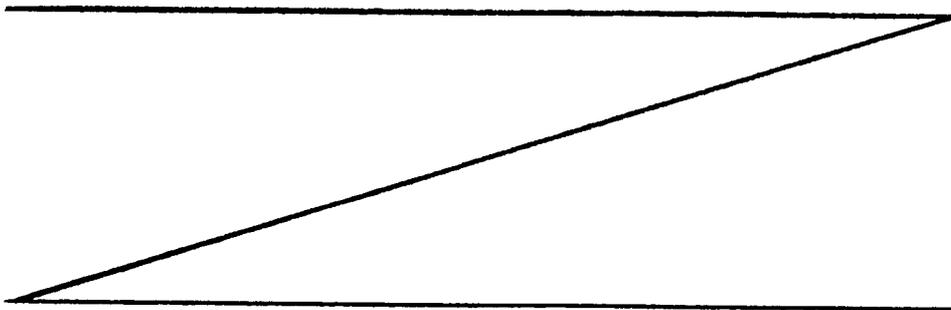
**REVENDEICATIONS**

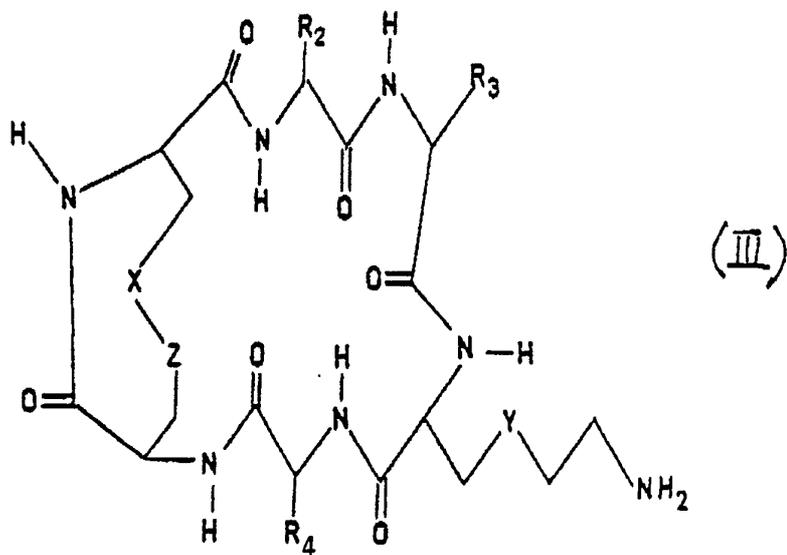
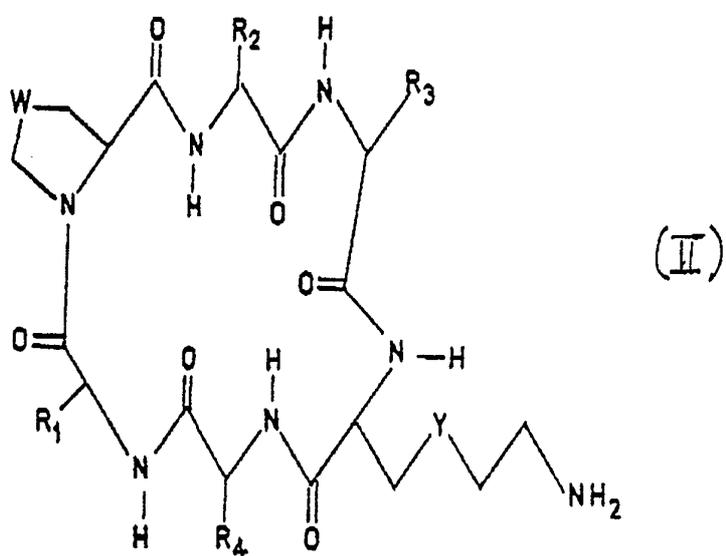
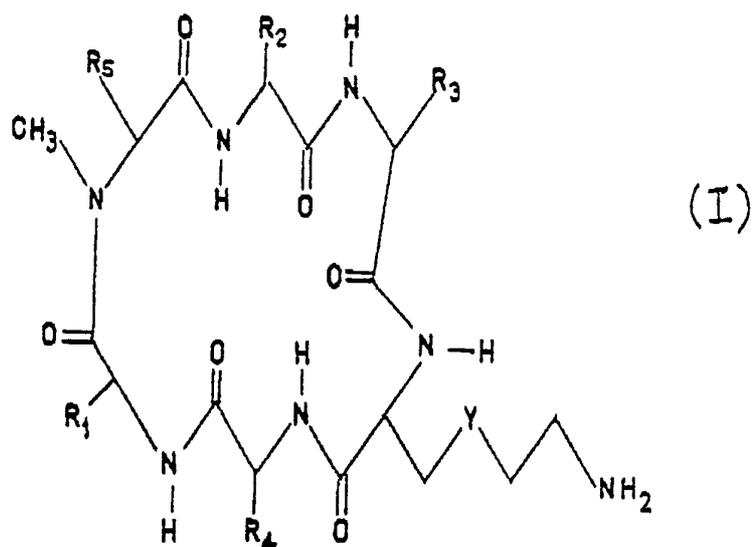
1. La somatostatine et ses analogues et dérivés, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicaments destinés à la protection des poumons contre les atteintes pulmonaires aiguës.

2. La somatostatine et ses analogues et dérivés, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire.

3. La somatostatine et ses analogues et dérivés, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement des lésions pulmonaires provoquées ou associées à une oxygénothérapie, à l'amélioration de la tolérance à l'oxygène, à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, ou au traitement des pneumonies graves, des pneumonites dues à l'oxygène, des oedèmes pulmonaires et des conditions et maladies nécessitant une oxygénothérapie et une surveillance pendant un temps prolongé.

4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'analogue ou dérivé de la somatostatine répond à la formule I, II ou III



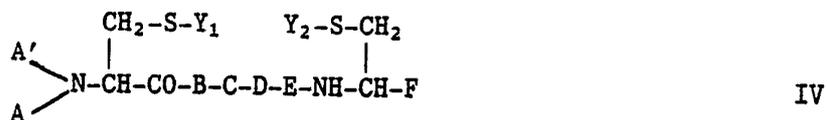


dans lesquelles

- W signifie S ou  $(CH_2)_s$ , où s signifie 0, 1 ou 2;
- l'un de X et Z signifie S et l'autre signifie S ou  $CH_2$ ;
- Y signifie S ou  $(CH_2)_t$ , où t signifie 0, 1 ou 2;
- chaque  $R_1$  et  $R_2$  signifie, indépendamment l'un de l'autre, un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle, benzyle portant 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$ , ou un groupe alkyle en  $C_1-C_5$  substitué par un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons;
- $R_3$  signifie un groupe 3-indolylméthyle, non substitué ou substitué par des halogènes ou des groupes alkyle en  $C_1-C_5$  ou alcoxy en  $C_1-C_5$ ;
- $R_4$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxyalkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle, (carboxy)-alkyle en  $C_1-C_5$ , amino-alkyle en  $C_1-C_5$  ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$ ;
- $R_5$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , benzyle ou benzyle portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les halogènes et les groupes alkyle en  $C_1-C_5$ , hydroxy, amino, nitro et alcoxy en  $C_1-C_5$

sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

5. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'analogue ou dérivé de la somatostatine répond à la formule IV



dans laquelle

- A signifie un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, phénylalkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupe de formule RCO-, où
- i) R signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>, phényle ou phénylalkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> ou bien
  - ii) RCO- signifie
    - a) un reste L- ou D-phénylalanine éventuellement substitué dans le cycle par un halogène ou par un groupe NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et/ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
    - b) le reste d'un α-amino-acide naturel ou synthétique autre que celui défini sous a) ci-dessus, ou le reste du D-amino-acide correspondant, ou
    - c) un reste dipeptidique dans lequel les restes d'amino-acides individuels sont identiques ou différents et sont choisis parmi ceux définis sous a) et/ou b) ci-dessus,

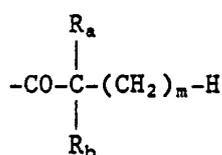
le groupe α-amino des restes d'amino-acides a) et b) et le groupe amino N-terminal des restes dipeptidiques c) étant éventuellement mono- ou disubstitués par des groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou substitués par un groupe alcanoylé en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

- A' signifie l'hydrogène ou, lorsque A signifie un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ou phénylalkyle en

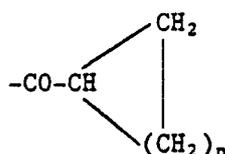
$C_7-C_{10}$ , également un groupe alkyle en  $C_1-C_{12}$  ou phényl-alkyle en  $C_7-C_{10}$ ,

$Y_1$  et  $Y_2$  signifient ensemble une liaison directe ou bien

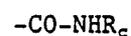
chaque symbole  $Y_1$  et  $Y_2$  signifie indépendamment l'hydrogène ou un groupe de formule (1) à (5)



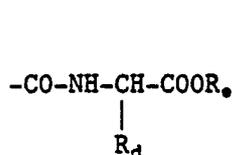
(1)



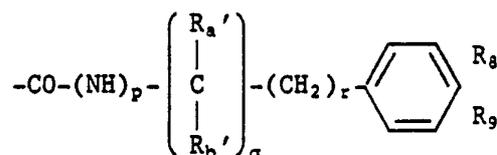
(2)



(3)



(4)



(5)

dans lesquelles

$R_a$  signifie un groupe méthyle ou éthyle,

$R_b$  signifie l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

$m$  signifie un nombre entier de 1 à 4,

$n$  signifie un nombre entier de 1 à 5,

$R_c$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_6$ ,

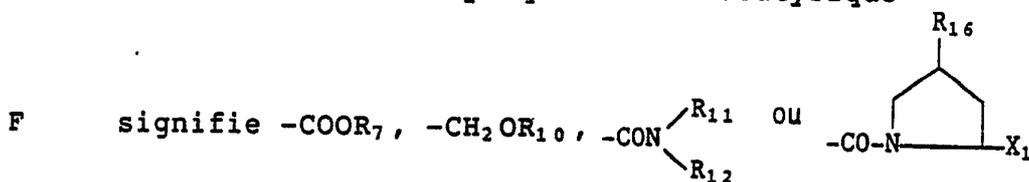
$R_d$  signifie le substituant fixé sur l'atome de carbone  $\alpha$  d'un  $\alpha$ -amino-acide naturel ou synthétique (y compris l'hydrogène),

$R_e$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ ,

$R_{a'}$  et  $R_{b'}$  signifient chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle,

$R_8$  et  $R_9$  signifient chacun, indépendamment, l'hydrogène, un halogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  ou alcoxy en  $C_1-C_3$ ,

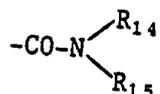
- p signifie 0 ou 1,  
 q signifie 0 ou 1, et  
 r signifie 0, 1 ou 2,  
 B signifie -Phe- éventuellement substitué dans le cycle par un halogène ou par un groupe NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et/ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ou 3-(2-naphtyl)-alanine,  
 C signifie (L)-Trp- ou (D)-Trp- éventuellement α-N-méthylés et éventuellement substitués dans le cycle benzénique par un halogène ou par un groupe NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et/ou alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 D signifie -Lys-, -Lys- dans lequel la chaîne latérale contient O ou S en position β, γF-Lys, δF-Lys, éventuellement α-N-méthylés, ou un reste 4-aminocyclohexyl-Ala ou 4-aminocyclohexyl-Gly,  
 E signifie Thr, Ser, Val, Phe, Tyr, Ile ou un reste d'acide aminoisobutyrique ou aminobutyrique



où

- R<sub>7</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,  
 R<sub>10</sub> signifie l'hydrogène ou le reste d'un ester physiologiquement acceptable et physiologiquement hydrolysable,  
 R<sub>11</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, phényle ou phénylalkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>,  
 R<sub>12</sub> signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> ou un groupe de formule -CH(R<sub>13</sub>)-X<sub>1</sub>,  
 R<sub>13</sub> signifie -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH, ou -CH(CH<sub>3</sub>)OH ou signifie le substituant fixé sur l'atome de carbone α d'un α-amino-acide naturel

ou synthétique (y compris l'hydrogène), et  
 $X_1$  signifie un groupe de formule  $-COOR_7$ ,  $-CH_2OR_{10}$  ou



où

$R_7$  et  $R_{10}$  ont les significations indiquées plus haut,

$R_{14}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$  et

$R_{15}$  signifie l'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_3$ , phényle ou phénylalkyle en  $C_7-C_{10}$ , et

$R_{16}$  signifie l'hydrogène ou un groupe hydroxy,

$R_{11}$  devant signifier l'hydrogène ou un groupe méthyle lorsque  $R_{12}$  signifie  $-\text{CH}(\text{R}_{13})-\text{X}_1$ ,

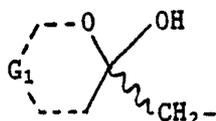
et les restes B, D et E ont la configuration L et les restes en position 2 et 7 et les restes  $Y_1$  (4) et  $Y_2$  (4) ont chacun indépendamment la configuration (L) ou (D), sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

6. Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le composé de formule IV est le (D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys- Thr-ol, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

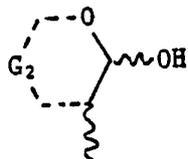
7. Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le composé de formule IV est le (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys- ThrNH<sub>2</sub>, le (D)Phe-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-TrpNH<sub>2</sub>, ou le  $\beta$ -naphtyl-(D)Ala-Cys-Tyr-(D)Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

8. Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le composé de formule IV comporte au moins un reste glucidique sur le groupe amino N-terminal.

9. Un composé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le reste glucidique est un reste de formule (a)



qui est le reste désoxy d'un aldose, pouvant être obtenu par transposition d'Amadori à partir d'un mono-, di- ou oligosaccharide naturel ou accessible par synthèse, ou un reste de formule (b)



qui est le reste désoxy d'une cétose, pouvant être obtenu par transposition de Heyns à partir d'un mono-, di- ou oligocétose naturel ou accessible par synthèse, ou un reste de formule (c)



dans laquelle

$G_3CO$  signifie le reste d'un acide uronique, ou d'un acide polyhydroxymono- ou dicarboxylique, ou

un reste de formule (d 1) à (d 4)

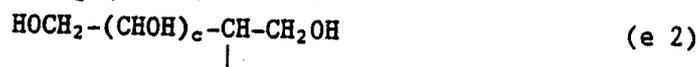


dans lesquelles

Q, Q', Q'' et Q''' signifient des groupes couplant le peptide avec le reste glucidique, et

G<sub>4</sub>, G'<sub>4</sub>, G''<sub>4</sub> et G'''<sub>4</sub> ont les significations indiquées plus haut pour G<sub>1</sub> ou G<sub>2</sub>; ou

un reste de formule (e 1) ou (e 2)



dans lesquelles

l'un de Y signifie l'hydrogène et l'autre signifie

l'hydrogène ou un groupe hydroxy et

c signifie 2, 3 ou 4,

tout groupe hydroxy libre dans le reste polyol (e a) et (e 2) étant éventuellement lié par une liaison glucosi-

digue à un mono-, di- ou oligosaccharide réducteur ou à un sucre aminé.

10. Un composé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il s'agit du  $N\alpha$ -[ $\alpha$ -glucosyl-(1-4)-désoxyfructosyl]-DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable.

11. L'utilisation de la somatostatine et de ses analogues et dérivés, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à la protection des poumons contre les atteintes pulmonaires aiguës, à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire, à la prévention ou au traitement des lésions pulmonaires provoquées ou associées à une oxygénothérapie, à l'amélioration de la tolérance à l'oxygène, à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ou au traitement des pneumonies graves, des pneumonites dues à l'oxygène, des oedèmes pulmonaires et des conditions et maladies nécessitant une oxygénothérapie et une surveillance pendant un temps prolongé.

12. L'utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'analogue ou le dérivé de la somatostatine est un composé tel que spécifié à l'une quelconque des revendications 4 à 10.

13. Une composition pharmaceutique destinée à la protection des poumons contre les atteintes pulmonaires aiguës, à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire, à la prévention ou au traitement des lésions pulmonaires provoquées ou associées à une oxygénothérapie, à l'amélioration de la tolérance à l'oxygène, à la prévention ou au traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, ou au traitement des pneumonies graves, des pneumonites dues à l'oxygène, des oedèmes pulmonaires et des condi-

tions et maladies nécessitant une oxygénothérapie et une surveillance pendant un temps prolongé, caractérisée en ce qu'elle comprend la somatostatine ou un dérivé ou un analogue de la somatostatine, sous forme libre ou sous forme d'un sel ou d'un complexe pharmaceutiquement acceptable, en association avec des véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

14. Une composition pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'analogue ou le dérivé de la somatostatine est un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 à 10.

15. Un médicament destiné au traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, caractérisé en ce qu'il comprend la somatostatine ou un dérivé ou analogue de la somatostatine, en association avec un glucocorticostéroïde.

16. Un médicament selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'analogue ou le dérivé de la somatostatine est un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 à 10.



Office européen  
des brevets

### RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8901173  
BO 1983

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	METABOLISM, vol. 27, no. 9, suppl. 1, septembre 1978, pages 1377-1381, U. SCHWEDES et al.: "Prevention of chemically induced adrenal hemorrhage and lung injury by somatostatin in the rat" * En entier * ---	1,3	A 61 K 37/43 A 61 K 37/02 A 61 K 31/57
Y	IDEM ---	2,5-14	
X	HORMONE RESEARCH, vol. 29, mars 1988, pages 83-85; K.H. USADEL: "Hormonal and nonhormonal cytoprotective effect by somatostatins" * En entier * ---	1,3	
Y	IDEM ---	2,5-14	
Y	PEDIATR. RES., vol. 14, 1980, pages 122-127; P.L. BALLARD et al.: "Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome" * Résumé * ---	2,5-14	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)</b>
			A 61 K
A	IDEM# ---	15-16	
Y	EP-A-0 200 188 (MERCK) * Revendications; pages 13-14 * ---	2,5-14	
A	---	15-16	
D,Y	WO-A-8 802 756 (SANDOZ) * Page 1; revendications 16-80,110-114 * -----	8-10,12 ,14,16	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
21-07-1991		ISERT B.	
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8901173  
B0 1983

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 31/07/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0200188	05-11-86	US-A- 4585755	29-04-86
		JP-A- 62005921	12-01-87
		US-A- 4748153	31-05-88
-----			
WO-A- 8802756	21-04-88	AU-A- 7956487	14-04-88
		FR-A- 2609991	29-07-88
		FR-A- 2619566	24-02-89
		GB-A, B 2199829	20-07-88
		GB-A, B 2199831	20-07-88
		GB-A- 2233652	16-01-91
		JP-A- 3014599	23-01-91
		LU-A- 87014	03-05-88
		NL-A- 8702345	02-05-88
		SE-A- 8703938	14-04-88
		CH-A- 677233	30-04-91
		JP-A- 63101399	06-05-88
-----			