



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 35 366 T2** 2007.10.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 794 793 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 45/06** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 35 366.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP95/04704**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 940 258.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1996/016675**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.11.1995**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.06.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.09.1997**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.10.2007**

(30) Unionspriorität:
346721 30.11.1994 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Rega Institute, Leuven, BE

(72) Erfinder:
BALZARINI, Maria, Jan, B-3001 Heverlee, BE

(74) Vertreter:
Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG UND VORBEUGUNG VON HIV-1 INFEKTIONEN, WELCHE MINDESTENS ZWEI VERSCHIEDENE HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOREN ENTHALT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung einer HIV-1 Infektion. Genauer gesagt betrifft die Erfindung insbesondere eine Zusammensetzung zur Prävention und/oder Behandlung der HIV-1 Infektion, die als Wirkstoffe eine die HIV-1 reverse Transkriptase-hemmende Heterocyclcarb(ox/thio)anilidverbindung, einen zweiten HIV-1 reverse Transkriptase (RT) Hemmer, wie ein 2',5'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiol-2'',2''-dioxid) (TSAO) Derivat, das nicht auf den-/dieselben HIV-1 Mutantenstamm oder -stämme selektiert, auf die die Heterocyclcarb(ox/thio)anilidverbindung selektiert und optional einen dritten Hemmer der reversen Transkriptase von HIV umfasst. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zusammensetzung durch die Herstellung eines medizinischen Mittels zur Prävention oder Behandlung einer HIV-1 Infektion bei einem Patienten, wobei die Zusammensetzung eine wirksame Menge einer HIV-1 RT hemmenden Heterocyclcarb(ox/thio)anilidverbindung, einen zweiten HIV-1 RT Hemmer, der nicht auf den-/dieselben HIV-1 Mutantenstamm oder -stämme selektiert, auf die die Heterocyclcarb(ox/thio)anilidverbindung selektiert und optional einen dritten HIV RT Hemmer umfasst.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es wurden verschiedene Verbindungen als Hemmer des humanen Immundefizienzvirus vom Typ 1 (HIV-1) in vitro beschrieben und zielen auf die vom Virus kodierte reverse Transkriptase (RT), beispielsweise Nevirapin, Pyridinon, TIBO, BHAP, TSAO und Chinoxalin. Die Selektivität dieser Verbindungen für HIV-1 beruht auf einer hochspezifischen Wechselwirkung mit HIV-1 RT.

[0003] Das schnelle Auftreten von HIV-1 Stämmen, die gegen mehrere HIV-1 spezifische RT Hemmer in Zellkultur und bei AIDS Patienten resistent sind, hat eine Besorgnis für eine weitere Entwicklung dieser Hemmer in der Klinik verursacht. Jedoch impliziert die HIV-1 Resistenz gegen einen HIV-1 spezifischen RT Hemmer nicht notwendigerweise die Kreuzresistenz gegenüber anderen HIV-1 spezifischen RT Hemmern. Tatsächlich wurde gezeigt, dass HIV-1 spezifische RT Hemmer eine unterschiedliche Aktivität gegen HIV-1 Mutantenstämme aufweisen, die unterschiedliche Aminosäuresubstitutionen in ihrer RT enthalten. Beispielsweise sind HIV-1 Stämme, die die 100 Leu → Ile Mutation in ihrer RT enthalten, gegen TIBO R82913 und R82150 aber nicht gegen Nevirapin und die TSAO Derivate TSAO-T und TSAO-m³T resistent. Ebenfalls sind HIV-1 Stämme, die die 138 Glu → Lys Mutation in ihrer RT enthalten, gegen TSAO Derivate resistent, aber nicht gegen die anderen HIV-1 spezifischen RT Hemmer, wie BHAP und Nevirapin. Im Gegensatz dazu macht die 181 Tyr → Cys Mutation in der RT von HIV-1 Stämmen die mutierten Viren gegen im wesentlichen alle HIV-1 spezifischen RT Hemmer resistent, die bisher beschrieben wurden, außer bestimmten Oxathiincarboxanilidderivaten, die in US 5 268 239 A beschrieben sind. Siehe beispielsweise Balzarini et al., J. Virology 67 (9): 5353-5359 (1993) ("Balzarini I") und Balzarini et al., Virology 192: 246-253 (1993) ("Balzarini II").

[0004] Es wurden nicht erfolgreiche Versuche unternommen, verschiedene HIV-1 RT Hemmer zu kombinieren, um die Virusresistenz zu eliminieren. Siehe beispielsweise Balzarini I.

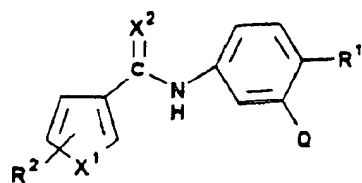
[0005] Demnach ist es der Zweck der vorliegenden Erfindung, eine Zusammensetzung bereitzustellen, die eine Kombination von bestimmten HIV RT Hemmern umfasst, die das Auftreten von Arzneimittelresistenten HIV-1 Stämmen hemmen oder unterdrücken können.

[0006] Es ist auch ein Zweck der Erfindung, eine Verwendung einer Zusammensetzung, die eine Kombination von bestimmten HIV RT Hemmern zur Herstellung eines medizinischen Mittels umfasst, durch Verabreichung dieses Mittels bereitzustellen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung von HIV-1 Infektionen, die eine therapeutisch wirksame Menge umfasst von:

- a) einem ersten HIV-1 RT-Hemmer der Formel

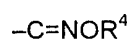


(I)

wobei

X¹ und X² unabhängig für O oder S stehen,

Q für



oder COYR⁵ steht,

Y für O oder S steht,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₄-Alkenyloxy, C₃-C₄-Alkinyloxy, Mono-, Di- oder Trihalogenmethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₃-C₄ verzweigtes Alkylthio, Nitro oder Cyano steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen steht,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

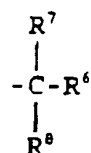
R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Halogenalkyl, C₁-C₈-Alkoxyalkyl, C₁-C₈-Alkylthioalkyl, C₁-C₈-Hydroxyalkyl, C₁-C₈-Acyloxyalkyl, C₁-C₈-Aroyloxyalkyl, C₁-C₈-Carboxyalkyl, C₁-C₈-Alkylcarboxyalkyl, C₆-C₁₂-Arylcarboxyalkyl, C₁-C₈-Aminoalkyl, C₁-C₈-Alkylaminoalkyl, C₁-C₈-Dialkylaminoalkyl, C₁-C₈-Trialkylsilylalkyl, wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₆-Alkyl)phenyl, C₇-C₁₂-Arylalkyl, C₇-C₁₂-Alkarylalkyl oder Heterocyclalkyl, wobei der Heterocyclrest für Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Furanyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht, und

R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise in oder zwei Methyl,

oder

(ii)



wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl, und R⁷ und R⁸ unabhängig stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl,

b) einem zweiten HIV-1 RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1 Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen der erste HIV-1 RT-Hemmer von a) selektiert, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus TSAO-Derivaten, Dipyrindiazepinonen, Pyridinonderivaten, Chinoxalin, Bis(heteroaryl)piperazin (BHAP)-Derivaten, Tetrahydroimidazo[4.5.1-jk](1,4)-benzodiazepin-2(1H)-on und -thion (TI-BO)-Derivaten, Cumarinderivaten, Diarylsulfonen, Anilidophenylacetamiden (alpha-APA), Phenethylthiazolthioharnstoffderivaten (PETT) und 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)-thymin (HEPT)-Derivaten, und

c) gegebenenfalls einem dritten HIV-RT-Hemmer.

[0008] Die Erfindung ist in einem Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer HIV-1 Infektion bei einem Patienten brauchbar, die die getrennte oder kombinierte Verabreichung des ersten HIV-1 RT Hemmers von a) oben, einen zweiten HIV-1 RT Hemmer, der nicht auf denselben HIV-1 Mutantenstamm oder -stämme selektiert, die durch den ersten HIV-1 RT Hemmer von a) selektiert werden und optional einen dritten HIV RT Hemmer umfasst.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0009] Der Ausdruck "HIV-1 RT Hemmer" meint jede Verbindung, die die Replikation von HIV-1 hemmt, indem sie mit der Funktion des reversen Transkriptaseenzym von HIV-1 wechselwirkt.

[0010] Der Ausdruck "HIV-1 RT Hemmer" meint jede Verbindung, die die Replikation jedes Typs oder Stamms von HIV, beispielsweise HIV-1 oder HIV-2 hemmt, indem sie mit der Funktion des reversen Transkriptaseenzym von HIV wechselwirkt.

[0011] Für die Zwecke der Erfindung meint "auf einen HIV-1 Stamm oder Stämme zu selektieren" den mutierten HIV-1 Stamm und Stämme, die gegenüber einem bestimmten HIV-1 RT Hemmer resistent sind.

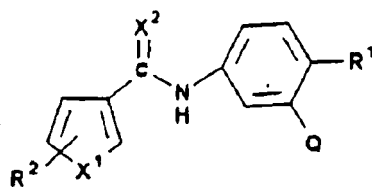
[0012] Um zu bestimmen, auf welchen mutierten HIV-1 Stamm oder Stämme ein bestimmter HIV-1 RT Hemmer selektiert, kann man das in Balzarini I und Balzarini II beschriebene Verfahren verwenden.

[0013] Verbindungen, die in der Zusammensetzung der Erfindung als zweiter HIV-1 RT Hemmer brauchbar sind, sind alle RT Hemmer, die nicht auf den/die gleichen HIV-1 Mutantenstamm oder Stämme wie der erste HIV-1 RT Hemmer der Formel I selektieren, und ausgewählt sind aus TSAO Derivaten, wie sie beschrieben sind in US 5 527 900 A vom 3. September 1992, Camarasa et al., J. Med. Chem. 35 (15): 2721-2727 (1992) und Perez-Perez et al., J. Med. Chem. 35 (16): 2988-2995 (1992), Dipyridodiazepinonen, wie Nevirapin, Merluzzi et al., Science 250: 1411-1413 (1990), Pyridinonderivaten, wie 3-[[4,7-Dichlor-1,3-benzoxazol-2-yl)methyl]amino]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-on (L-697 661), wie dies in Goldman et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 6863-6867 (1991) beschrieben ist, Chinoxalin, wie Chinoxalin S-2720, wie dies in Kleim et al., Antimicrob. Agents Chemother. 37, 1659-1664 (1993) beschrieben ist, Bis(heteroaryl)piperazinderivaten (BHAP), wie N-Isopropyl-2-[4-(2-ketoindolyl)-1-piperazinyl]-3-pyridinamin (BHAP U-88204), wie dies in Romero et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8806-8810 (1991) beschrieben ist, Tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-on und -thionderivaten (TIBO), wie (+)-S-4,5,6,7-Tetrahydro-9-chlor-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenylimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-thion (R82913), wie dies in Pauwels et al, Nature 343: 470-474 (1990) beschrieben ist, Coumarinderivaten, wie Calanolid A, Kashman et al., J. Med. Chem. 35, 2735-2743 (1992), Diarylsulfonen, wie Nitrophenylsulfon (NPPS), McMahon et al., Antimicrobial. Agents Chemother. 37, 754-760 (1993), Anilidophenylacetamiden (alpha-APA), wie R89439, Pauwels et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90, 1711-1715 (1993), Phenethylthiazolthioharnstoffderivaten (PETT), wie LY 300046 x HCl, Zhang et al., Abstr. 2. Int. Workshop on HIV Drug Resistance (3.-5. Juni, Noordwijk, The Netherlands) (1993) Nr. 30, 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thyminderivaten (HEPT), Baba et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 165, 1375-1381 (1989).

[0014] Der optionale dritte HIV RT Hemmer von c) kann jeder HIV RT Hemmer sein bis auf den ersten HIV-1 RT Hemmer oder den zweiten HIV-1 RT Hemmer. Solche HIV RT Hemmer sind bekannt und umfassen solche Verbindungen, wie beispielsweise die HIV-1 RT Hemmer, die oben als brauchbar als zweiter HIV-1 RT Hemmer beschrieben sind oder Hemmer der reversen Transkriptase von HIV, die nicht zwischen HIV-1 und HIV-2 unterscheiden, wie beispielsweise Zidovudin (AZT), Didanosin (ddl), Zalcitabin (ddc), (-)-2'-Desoxy-3'-thiacytidin (3TC), D4T, PMEA und dergleichen. Vorzugsweise ist der optionale HIV RT Hemmer von c) ein HIV RT Hemmer, der nicht auf denselben HIV-1 Mutantenstamm oder -stämme selektiert, wie der erste HIV-1 RT Hemmer oder der zweite HIV-1 RT Hemmer, wie ein dritter HIV-1 RT Hemmer, der nicht auf denselben HIV-1 Mutantenstamm oder -stämme selektiert, wie der erste HIV-1 RT Hemmer oder der zweite HIV-1 RT Hemmer.

[0015] Vorzugsweise betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung von HIV-1 Infektionen, die eine therapeutisch wirksame Menge umfasst von:

a) einem ersten HIV-1 RT-Hemmer der Formel



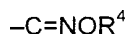
(I)

wobei

X¹ für O oder S, vorzugsweise O steht,

X² für O oder S, vorzugsweise S steht,

Q für



oder vorzugsweise COYR steht,

Y für O oder S, vorzugsweise O steht,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₄-Alkenyloxy, C₃-C₄-Alkinyloxy, Mono-, Di- oder Trihalogenmethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₃-C₄ verzweigtes Alkylthio, Nitro oder Cyano, vorzugsweise Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄ Alkyl, und bevorzugter Halogen steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen, vorzugsweise Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl und bevorzugter Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

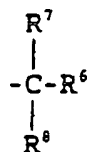
R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Halogenalkyl, C₁-C₈-Alkoxyalkyl, C₁-C₈-Alkylthioalkyl, C₁-C₈-Hydroxyalkyl, C₁-C₈-Acyloxyalkyl, C₁-C₈-Aroyloxyalkyl, C₁-C₈-Carboxyalkyl, C₁-C₈-Alkylcarboxyalkyl, C₆-C₁₂-Arylcarboxyalkyl, C₁-C₈-Aminoalkyl, C₁-C₈-Alkylaminoalkyl, C₁-C₈-Dialkylaminoalkyl, C₁-C₈-Trialkylsilylalkyl, wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann, C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₆-Alkyl)phenyl, C₇-C₁₂-Arylalkyl, C₁-C₁₂-Alkarylalkyl oder Heterocyclalkyl, wobei der Heterocyclrest für Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Furanyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl, vorzugsweise C₃-C₆ Alkyl, C₃-C₆ Alkenyl, C₃-C₆ Alkynyl, C₁-C₈ Halogenalkyl, (C₁-C₈ Alkyl)thio(C₁-C₈-alkyl), C₃-C₈ Cycloalkyl oder Phenyl steht, und

R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise ein oder zwei Methyl,

oder

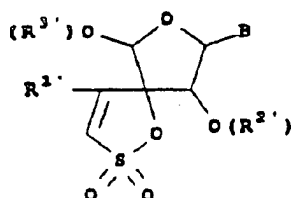
(ii)



wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl, vorzugsweise C₃-C₆ Alkyl, C₁-C₆ Mono-, Di- oder Trihalogenalkyl oder C₁-C₆ Thioalkyl, und

R⁷ und R⁸ unabhängig stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder C₁-C₄ Alkyl und bevorzugter Wasserstoff,

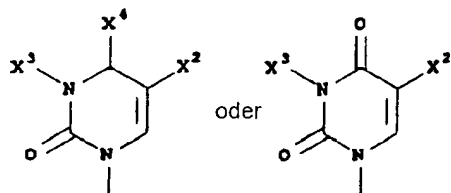
b) einen zweiten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



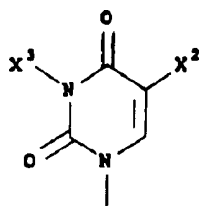
wobei

B steht für

(i) ein Pyrimidin der Formel



vorzugsweise ein Pyrimidin der Formel

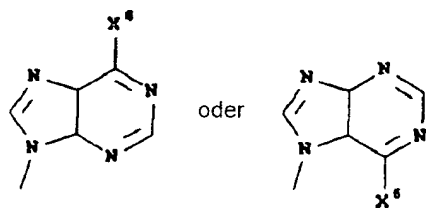


wobei

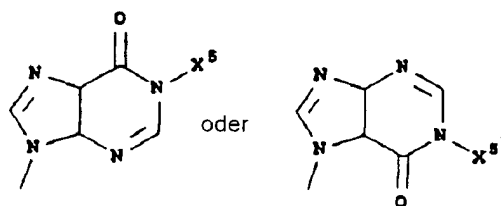
X^2 steht für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 Alkenyl, C_2 - C_4 Alkynyl, Halogen, Cyano, Thiocyano, Hydroxymethyl, C_1 - C_2 Halogenalkyl, Nitro oder Amino, vorzugsweise Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl,

X^3 steht für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 Alkenyl oder C_2 - C_4 Alkynyl, vorzugsweise Wasserstoff oder C_1 - C_4 Alkyl,

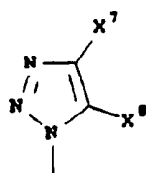
X^4 steht für OH, SH, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$ oder $NHCOCH_3$, vorzugsweise NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$,
(ii) ein Purin der Formel



oder vorzugsweise der Formel



wobei X^5 steht für H oder vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, und
 X^6 für H, OH, Halogen, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ steht, oder
(iii) ein Triazol der Formel



wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Trimethylsilyl, Acetyl, C_1 - C_6 -Alkyloxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, oder vorzugsweise NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$,

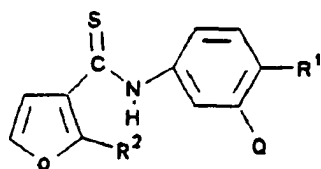
R^1 steht für Amino, C_1 - C_4 -Aminoalkyl, C_2 - C_4 Aminoalkenyl oder C_2 - C_4 Aminoalkynyl, vorzugsweise Amino- oder C_1 - C_4 Aminoalkyl, und

R^2 und R^3 jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkyl, und

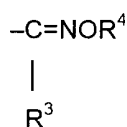
c) gegebenenfalls einen dritten HIV-RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen der erste HIV-1-RT-Hemmer von a) oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer von b) selektiert.

[0016] Bevorzugter betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung von HIV-1-Infektionen, die eine therapeutisch wirksame Menge umfasst von:

a) einen ersten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei
Q für



oder COYR⁵ steht,
Y für O steht,

R¹ steht für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl,

R² steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

R³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

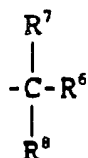
R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₁-C₈-Halogenalkyl oder (C₁-C₈-Alkyl)thio(C₁-C₈-alkyl), wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann, C₃-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl, und

R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Methyl,

oder

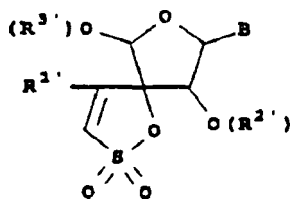
(ii)



wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₂-C₆-Hydroxyalkinyl, C₁-C₆-Mono-, Di- oder Tri-Halogenalkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl, und

R⁷ und R⁸ stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₄-Alkyl,

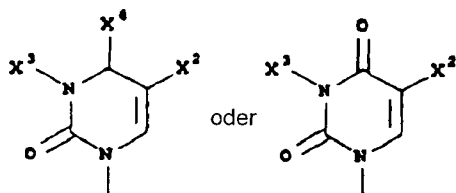
b) einen zweiten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

B steht für

(i) ein Pyrimidin der Formel



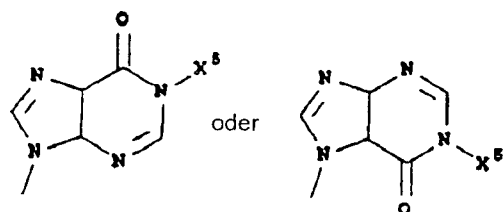
wobei

X² steht für ein Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

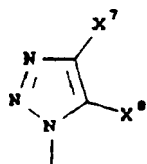
X³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

X⁴ steht für NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂,

(ii) ein Purin der Formel



wobei X^5 steht für C_1 - C_4 -Alkyl, oder
(iii) ein Triazol der Formel



wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Trimethylsilyl, Acetyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, oder vorzugsweise NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$,

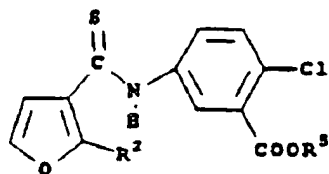
R^1 steht für Amino oder C_1 - C_4 -Aminoalkyl, und

R^2 und R^3 jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkyl, und

c) gegebenenfalls einen dritten HIV-RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen der erste HIV-1-RT-Hemmer von a) oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer von b) selektiert.

[0017] Am bevorzugtesten betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung von HIV-1 Infektionen, die eine therapeutisch wirksame Menge umfasst von:

a) einen ersten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

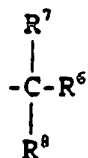
R^2 steht für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, und

R^5 steht für

i) Phenyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl,

oder

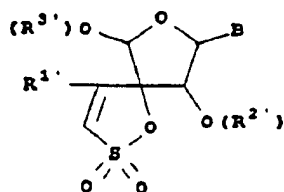
ii)



wobei R^6 steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C_3 - C_6 -Alkyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen- C_1 - C_6 -alkyl oder C_1 - C_6 -Thioalkyl, und

R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

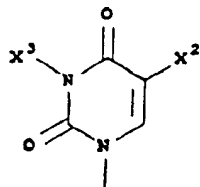
b) einem zweiten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

B steht für

i) ein Pyrimidin der Formel

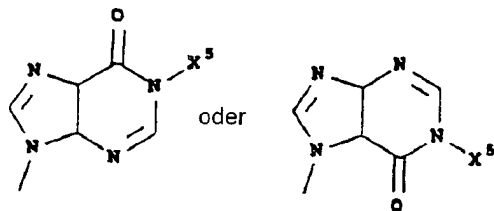


wobei

X² steht für ein Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

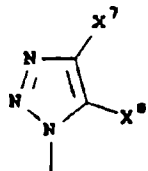
X³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

ii) ein Purin der Formel



wobei X⁵ für C₁-C₄-Alkyl steht, oder

iii) ein Triazol der Formel



wobei X und X jeweils unabhängig stehen für NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂,

R¹ steht für Amino oder C₁-C₄-Aminoalkyl, und

R² und R³ jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C₁-C₄-Alkyl,

und

c) gegebenenfalls einem dritten HIV-RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen entweder der erste HIV-1-RT-Hemmer von a) oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer von b) selektiert.

[0018] Verbindungen der Formel I, die als erste HIV-1 RT Hemmer in der Zusammensetzung der Erfindung brauchbar sind, können hergestellt werden, wie dies beispielsweise in US 5 268 389 A beschrieben ist. TSAO Verbindungen, die als zweiter HIV-1 RT Hemmer in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung brauchbar sind, können beispielsweise hergestellt werden, wie dies in EP 0 530 407 A beschrieben ist.

[0019] Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann oral, parenteral, sublingual, durch Inhalationsspray, rektal oder topisch in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden, die herkömmliche, nicht-toxische pharmazeutische Träger, Zusatzstoffe und Vekikel enthalten. Geeignete Träger, Zusatzstoffe und Vehikel können in pharmazeutischen Standardtexten gefunden werden, wie beispielsweise Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Ausgabe, Mack Publishing Company, Easton, PA (1980).

[0020] Die therapeutisch wirksame Menge der Wirkstoffe, die mit dem Träger unter Bildung einer Einzeldoseform kombiniert werden kann, hängt vom Alter und dem Zustand des behandelten Individuums und der

bestimmten Verabreichungsrat ab. Im allgemeinen werden die Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vor allem in einem Konzentrationsbereich verabreicht, der im allgemeinen antiviral wirksame Ergebnisse ergibt, ohne abträgliche oder schädliche Nebenwirkungen zu verursachen.

[0021] Das Verhältnis des ersten HIV-1 RT Hemmers zum zweiten HIV-1 RT Hemmer in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann in Abhängigkeit des ausgewählten ersten HIV-1 RT Hemmers und des zweiten HIV-1 RT Hemmers und den Symptomen und/oder der Schwere der HIV-1 Infektion variieren, beträgt aber gewöhnlich etwa 1:100 bis etwa 100:1 bezogen auf das Gewicht, vorzugsweise etwa 1:5 bis etwa 5:1 bezogen auf das Gewicht. In der erfindungsgemäßen Zusammensetzung der Erfindung, die den optionalen dritten HIV RT Hemmer umfasst, kann die prozentuale Menge des dritten HIV RT Hemmers in der Zusammensetzung in Abhängigkeit der Symptome und/oder der Schwere der HIV-1 Infektion und des ausgewählten dritten HIV RT Hemmers variieren, beträgt aber gewöhnlich etwa 1 bis etwa 99 Gewichtsprozent der gesamten Zusammensetzung, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 80 Gewichtsprozent der Gesamtzusammensetzung.

[0022] Der erste HIV-1 RT Hemmer, der zweite HIV-1 RT Hemmer und der dritte HIV-1 RT Hemmer, falls er ausgewählt wird, können einem Patienten als Zusammensetzung verabreicht werden, die alle Inhaltsstoffe umfasst oder die Inhaltsstoffe können dem Patienten getrennt verabreicht werden. Beispielsweise kann der erste HIV-1 RT Hemmer dem Patienten zuerst verabreicht werden, dann kann der zweite HIV-1 RT Hemmer verabreicht werden und dann kann, falls er ausgewählt wird, der dritte HIV-1 RT Hemmer verabreicht werden. Alternativ dazu kann beispielsweise der zweite HIV-1 RT Hemmer dem Patienten zuerst verabreicht werden, dann der erste HIV-1 RT Hemmer und dann, falls er ausgewählt ist, der dritte HIV RT Hemmer. Oder es kann beispielsweise, falls er ausgewählt ist, der dritte HIV Hemmer zuerst einem Patienten verabreicht werden und dann erfolgt die Verabreichung des ersten HIV-1 RT Hemmers und des zweiten HIV-1 RT Hemmers. Oder es können der erste und der zweite HIV-1 RT Hemmer dem Patienten als Zusammensetzung verabreicht werden und dann kann der dritte HIV-1 RT Hemmer verabreicht werden. Oder es können der erste HIV-1 RT Hemmer und der dritte HIV RT Hemmer dem Patienten als Zusammensetzung verabreicht werden und dann kann der zweite HIV-1 RT Hemmer verabreicht werden. Oder der zweite HIV-1 RT Hemmer und der dritte HIV RT Hemmer können zuerst dem Patienten verabreicht werden und dann kann der erste HIV-1 RT Hemmer verabreicht werden und so weiter.

[0023] Während die Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als einzige pharmazeutische Wirkstoffe verabreicht werden können, können die Wirkstoffe auch in Kombination mit einem oder mehreren anderen pharmazeutischen Mitteln verabreicht werden, die für die Aktivität der Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht schädlich sind oder deren Kombination mit den Wirkstoffen keinen schädlichen Effekt auf das behandelte Individuum haben.

[0024] Die folgenden Beispiele werden bereitgestellt, um die Erfindung zu erläutern.

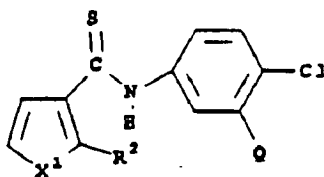
Beispiele

Materialien und Methoden

Testverbindungen

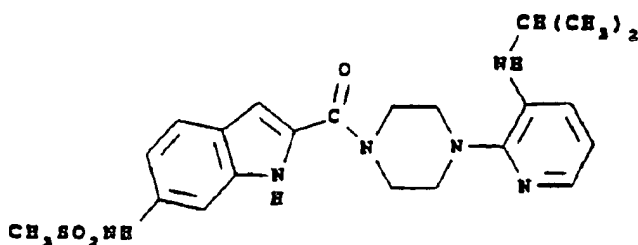
[0025] Das TSAO Derivat
 [1-[2',5'-Bis-O-(tert-butyldimethylsilyl)-β-D-ribofuranosyl]-3-N-methylthymine-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiol-2'',2''-dioxid (TSAO-m³T) wird wie in Perez-Perez et al, siehe obige Literaturstelle, synthetisiert. TIBO R82913 wird durch Zhang Hao (National Institutes of Health, Bethesda, MD) bereitgestellt oder von Pharmatech International Inc. (West Orange, NJ) erhalten. Nevirapin (BI-RG-587) und Pyridinon L-697 661 werden jeweils von Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. (Ridgefield, CT) und Merck, Sharp & Dome (West Point, PA) erhalten. BHAP U-88204 (N-Isopropyl-2-[4-(2-ketoindolyl)-1-piperazinyl]-3-pyridinamin) wird von Upjohn Company (Kalamazoo, MI) erhalten und BHAP U-90152 wird von Hoechst AG (Frankfurt, Deutschland) erhalten. MCK-442 wird von Fukushima Medical College (Fukushima, Japan) erhalten. Die Verbindungen I, II, III, IV und V, die in der folgenden Tabelle angegeben sind, werden mittels des in US 5 268 389 A beschriebenen Verfahrens hergestellt.

Tabelle A

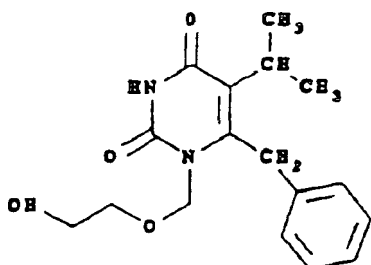


Verbindung	X'	R ²	Q
I	O	CH ₃	CHNOC(CH ₃) ₃
II	O	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂
III	O	CH ₃	COO-Cyclohexyl
IV	O	CH ₃	COO-Cyclopentyl
V	S	H	COO-Cyclohexyl

BHAP U-90152 hat die folgende Struktur



MCK-442 hat die folgende Struktur



Zellen und Viren

[0026] CEM Zellen werden von der American Tissue Cell Culture Collection (Rockville, MD) erhalten. HIV-1 (III_B) wird ursprünglich aus dem Überstand von persistent HIV-1 infizierten H9 Zellen erhalten und wird von R.C. Gallo und M. Popovic (National Institutes of Health, Bethesda, MD) erhalten.

Selektion von HIV-1 (III_B) Mutantenstämmen, die gegen HIV-1 spezifische RT Inhibitoren resistent sind, welche als Einzelarzneimittel oder in Kombination verabreicht werden

[0027] Selektion von HIV-1 (III_B) wird zwei oder drei Passagen in 5 ml CEM Zellkulturen (4×10^5 Zellen pro ml) in Gegenwart von mehreren fixierten Konzentrationen der Testverbindungen in 25 cm² Kulturflaschen (Falcon, Becton Dickinson) unter Bildung von HIV-1 Mutantenstämmen unterzogen. Das Kulturmedium besteht aus RPMI 1640, das 10 % fetales Rinderserum, 2 mM L-Glutamin und 0,075 % NaHCO₃ enthält. Die Multiplizität der anfänglichen Infektion beträgt 1000 fach die CCID₅₀ (50 % der Zellkulturinfektionsdosis). Es werden alle 3 bis 4 Tage Passagen durch die Zugabe von 0,5 bis 1,0 ml des infizierten Kulturüberstands zu 5 ml einer Suspension ausgeführt, die 4×10^5 nicht infizierte CEM Zellen pro ml enthält. Die Syncytiumbildung wird als Parameter des Virusausbruchs in die Zellkulturen verwendet. In den Arzneimittelkombinationsexperimenten werden die Verbindungen in denselben anfänglichen Konzentrationen kombiniert, wie sie für die zwei geringsten Konzentrationen in den Einzelarzneimittelerperimenten verwendet werden.

Empfindlichkeit von mehreren HIV-1 Mutantenstämmen gegenüber den Testverbindungen in CEM Zellkulturen

[0028] CEM Zellen werden mit 250 000 Zellen pro ml Kulturmedium suspendiert und mit dem Wildtyp HIV-1 (III_B) oder den HIV-1 Mutantenstämmen mit dem hundertfachen der 50 % Zellkulturinfektionsdosen pro ml infiziert. Dann werden 100 µl der infizierten Zellsuspensionen zu 200 µl Mikrotiterplattenvertiefungen gegeben, die 100 µl einer geeigneten Verdünnung der Testverbindungen enthalten. Nach 4 Tagen Inkubation bei 37°C werden die Zellkulturen auf Syncytiumbildung untersucht. Die zu 50 % effektive Konzentration (EK₅₀) wird als die Verbindungskonzentration bestimmt, die zur Hemmung der durch HIV-1 induzierten Syncytiumbildung um 50 % erforderlich ist.

Präparation der mit mutiertem HIV-1 infizierten CEM Zellkulturen zur Polymerasekettenreaktionsanalyse und Sequenzierung des pol Gens der mutierten HIV-1 Stämme

[0029] Das Verfahren, das verwendet wird, ist in Balzarini I, siehe obige Literaturstelle, und Balzarini et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6952-6956 (1993) ("Balzarini III") beschrieben. Es werden Oligonukleotide ausgewählt, um ein 727 bp Fragment zu erhalten, das die RT Aminosäuren 50 bis 270 abdeckt. Eine Amplifizierung der proviralen DNA (35 Zyklen) wird mit einem Extrakt aus 1×10^5 Zellen in 10 mM Tris HCl (pH 8,8), 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,1 % Triton X-100, 2,5 Einheiten thermostabiler DNA Polymerase (Dyna Zyme, Finnzymes Inc.) und 15 µM jedes Primers in einem Endvolumen von 100 µl ausgeführt. Der erste Satz an Primern (5'-GTAGAATTCTGTTGACTCAGATTGG und 5'-TTCTGCCAGTTCTAGCTCTGCTTCT) ergeben ein 900 bp Produkt des proviralen Gens der reversen Transkriptase. Ein Zehntel der Reaktion aus der ersten PCR wird dann als Matrize in eine neue PCR mit 35 Zyklen mit einem zweiten Satz an Primern (5'-CCTGAAAATCCATCAATACTCCAGTATTTG und 5'-AGTGCTTT-GGTTCCCTCTAAGGAGTTTAC), die ein 727 bp Fragment der reversen Transkriptase ergibt, das die Aminosäuren 50-270 abdeckt. Der zweite Satz an Oligonukleotiden wirkt als Primer für eine DNA Synthese innerhalb des ersten Oligonukleotidsatzes und amplifiziert daher die spezifischen Produkte aus der ersten PCR, während unspezifische Produkte nicht weiter amplifiziert werden. Die PCR Produkte werden auf einem 1 % Agarosegel sichtbar gemacht.

Reverser Transkriptasetest

[0030] Das Reaktionsgemisch (50 µl) enthält 50 mM Tris HCl, pH 7,8, 5 mM Dithiothreitol, 300 mM Glutathion, 500 µM EDTA, 150 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 1,25 µg Rinderserumalbumin, eine fixierte Konzentration des markierten Substrats [2,8-³H]dGTP (2,95 µM, 2 µCi), eine fixierte Konzentration an Matrize/Primer Poly (C)-Oligo(dG) (0,1 mM), 0,06 % Triton X-100, 5 µl Inhibitorlösung [enthält verschiedene Konzentrationen (fünffache Verdünnungen) der Testverbindungen] und 5 µl der RT Präparation. Die Reaktionsgemische werden bei 37°C für 30 Minuten inkubiert, wonach 100 µl Kalbsthymus DNA (150 µg/ml), 2 ml an Na₄P₂O₇ (0,1 M in 1 M HCl) und 2 ml an Trichloressigsäure (10 %, V/V) zugegeben werden. Die Lösungen werden für 30 Minuten auf Eis gehalten, wonach das säureunlösliche Material gewaschen und auf Radioaktivität analysiert wird. Die HK₅₀ der Testverbindungen wird als die Verbindungskonzentration bestimmt, die die vom Viruspartikel stammende RT Aktivität um 50 % hemmt.

Ergebnisse

Antivirales Aktivitätsspektrum der Verbindungen I, II, III, IV und V

[0031] Die Verbindungen I, II, III, IV und V zeigen eine deutliche Hemmung der HIV-1 (III_B) Replikation in CEM Zellen. Ihre 50 % Hemmkonzentration liegt zwischen 0,004 und 0,05 µg/ml. Die Hemmaktivität der am meisten aktiven Verbindungen I, II, III, IV und V gegenüber Wildtyp HIV-1 ist besser als die der HIV-1 spezifischen RT Hemmer Nevirapin, BHAP, Pyridinon, TIBO und TSAO-m³T (Tabelle 1). Jedoch zeigen im starken Gegensatz zu den letzteren HIV-1 spezifischen RT Hemmern die Verbindungen I, II, III, IV und V eine wesentlich größere Hemmung der Cytopathogenität der Pyridinon-resistenten RT/181-Cys HIV-1 Mutante in CEM Zellen. Als Regel ist die Aktivität der Verbindungen I, II, III, IV und V gegenüber dem RT/181-Cys Mutantenvirus mindestens ein bis zwei Größenordnungen ausgeprägter als die der anderen HIV-1 spezifischen RT Hemmer.

[0032] Ebenfalls ist die antivirale Stärke der Verbindungen I, II, III, IV und V gegen andere HIV-1 Mutantenstämmen, die die 138 Glu → Lys und 106 Val → Ala Mutationen in ihrer RT enthalten, mindestens 10 bis 50-fach ausgeprägter, als es für die anderen Verbindungen erwähnt ist. Die Verbindungen I, II, III, IV und V sind gegen die RT/100-Ile Mutanten- und die RT/103 Asn Mutantenvirusstämmen weniger aktiv, als gegen das Wildtypvirus. Trotzdem liegt ihre antivirale Stärke immer noch im ng/ml Bereich, der niedriger ist, als für andere HIV-1 spezifische RT Inhibitoren, die EK₅₀ Werte von oder sogar deutlich höher als 1 µg/ml (Tabelle 1) aufweisen.

Tabelle 1

Sensitivitäts-/Resistenzspektrum von unterschiedlichen HIV-1 Mutantstämmen

Verbindung	50 % effektive Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	HIV-1(III _B) (WT*)	HIV-1/TIBO R82150 ^b (100-Ile)	HIV-1/TIBO R82913 ^b (103-Asn)	HIV-1/Nev ^b (106-Ala)	HIV-1 / TSAO-m ³ T ^b (138-Lys)	HIV-1/Pyri ^b (181-Cys)
I	0,050±0,014	0,085±0,007	≥ 1	0,130±0,040	0,075±0,007	0,075±0,007
II	0,01	0,190±0,16	0,45	0,075±0,040	0,060±0,0	0,070±0,03
III	0,004±0,001	0,170±0,12	0,70	0,057±0,045	0,035±0,021	0,070±0,03
IV	0,005±0,0	0,170±0,12	0,70	0,040±0,028	0,035±0,007	0,045±0,021
V	0,030±0,020	0,850±0,21	> 1	0,073±0,025	0,075±0,007	0,077±0,021
TSAO-m ³ T	0,03	0,05	0,15	> 50	> 50	3,0
Nevirapin	0,007±0,0	0,100±0,06	1,5	2,3 ± 0,58	0,030 ± 0,02	2,30 ± 0,58
BHAP U88204	0,04±0,007	0,75±0,35	1,7	0,4 ± 0,0	0,07 ± 0,02	0,40 ± 0,14
Pyridinon L-697 661	0,007±0,003	0,18±0,08	0,5	0,24 ± 0,23	0,17 ± 0,06	3,67 ± 1,15
TIBO R82913	0,016±0,008	1,75±0,50	4,3	0,50 ± 0,30	0,30 ± 0,0	2,0 ± 0,0

* WT = Wildtyp

^a 50 % effektive Konzentration oder Verbindungskonzentration, die zur Hemmung der Virus-induzierten Cythopathizität in CEM Zellen um 50 % erforderlich ist.^b Mutantenvirusstämme, die die 100 Leu → Ile, 103 Lys → Asn, 106 Val → Ala, 138 Glu → Lys oder 181 Tyr → Cys Mutation in ihren RT enthalten, werden nach der Selektion in Zellkultur in Gegenwart von jeweils TIBO R82150, TIBO R82913, Nevirapin, TSAO-m³T und Pyridinon L-697 661 erhalten. Die Aminosäuremutationen wurden in Balzarini I, Balzarini II und Balzarini III, siehe obige Literaturstelle charakterisiert.

Hemmende Effekte der Verbindungen I, II, IV und V gegen HIV-1 RT

[0033] Die Verbindungen I, III, IV und V werden auf ihren hemmenden Effekt auf die rekombinante HIV-1 RT evaluiert. Sie sind sehr starke Hemmer der HIV-1 RT mittels Poly(C)-Oligo(dG) als Matrizenprimer und 2,95 μM [2,8-³H]dGTP als radioaktiv markiertes Substrat. Ihre HK₅₀ Werte bewegen sich ausnahmslos zwischen 0,018 und 0,077 $\mu\text{g/ml}$. Höhere HK₅₀ Werte werden für Nevirapin, Pyridinon, BHAP und TIBO gefunden und die HK₅₀ von TSAO-m³T für HIV-1 RT liegt sogar 20 bis 50-fach höher als die der Verbindungen I, II, IV und V (Tabelle 2).

Tabelle 2

Anti-HIV-1 RT (WT) Aktivität

Verbindung	HK ₅₀ (µg/ml) ^a
I	0,071 ± 0,033
III	0,055 ± 0,005
IV	0,018 ± 0,011
V	0,077 ± 0,002
TSAO-m ³ T	2,78 ± 0,18
Nevirapin	0,52 ± 0,10
BHAP U88204	0,44 ± 0,01
Pyridinon L-697 661	0,38 ± 0,05
TIBO R82913	0,66 ± 0,17

*50 % Hemmkonzentration. Substrat: [2,8-³H]dGTP (2,95 µM). Matriz: Poly(rC)oligo(dG).

Knock-out Konzentrationen

[0034] Die Verbindungen I, II, III, IV und V und auch BHAP U88204 und Nevirapin werden zu HIV-1 (III_B) infizierten CEM Zellen bei Anfangskonzentrationen von 0,1, 0,5 und 2,5 µg/ml zugegeben. Die Arzneimittelkonzentrationen werden über den gesamten Zeitraum des Experiments konstant gehalten (10 Subkultivierungen oder 35 Tage). Dann werden die Arzneimittel aus den Zellkulturen entfernt und die Zellen werden weiter für mindestens 5 zusätzliche Passagen subkultiviert. Das Virus tritt nur in Gegenwart der geringsten Konzentrationen (das heißt 0,1 µg/ml) der Verbindungen I, II, III und IV auf. Die Verbindung V erlaubt einen späten Virusausbruch bei 0,5 µg/ml (Tabelle 3). Im Gegensatz dazu tritt Virus, das gegenüber den hemmenden Effekten von 0,1 und 0,5 µg/ml BHAP und 0,1, 0,5 und 2,5 µg/ml Nevirapin resistent ist, in den infizierten Zellkulturen unter ähnlichen experimentellen Bedingungen auf. Daher können die Verbindungen I, II, III, IV und V den Ausbruch des Virus in HIV-1 infizierten Zellkulturen mindestens 5 bis 25-fach effizienter verhindern, als jeweils BHAP oder Nevirapin (Tabelle 3). Nach der 10. Subkultivierung bilden die mit HIV-1 infizierten CEM Zellkulturen, die vollkommen gegen die durch HIV-1 induzierte Cytopathizität durch die UR Derivate geschützt sind, keine detektierbaren p24 Spiegel und ihnen fehlt jede provirale DNA. Nach der Entfernung der Testverbindungen und einer weiteren Subkultivierung der Zellen in Abwesenheit der Testverbindung, taucht das Virus nicht auf. Daher kann geschlossen werden, dass die durch HIV-1 infizierten Zellkulturen vom Virus befreit wurden, wenn sie in Anwesenheit von deutlich geringeren Konzentrationen der Verbindungen I, II, III, IV und V angezogen werden, als die anderen für HIV-1 spezifischen RT Hemmer.

Tabelle 3

Ausbruch der durch HIV-1(III_B) induzierten Cytopathizität in CEM Zellkulturen

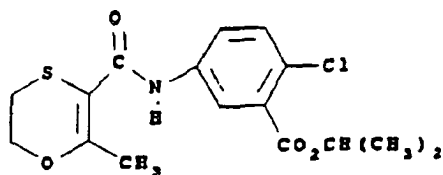
Verb.	Konz. ($\mu\text{g/ml}$)	Abschätzung der HIV-1 induzierten Cytopathizität in Zellkultur (Prozentsatz der Kontrolle) / Tage nach der Infektion														
		4	8	11	14	17	21	25	28	32	35 ^a	39	42	46	49	53
I	0.1	0	0	6.2	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II	0.1	0	0	0	12.5	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III	0.1	0	0	0	6.2	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV	0.1	0	0	0	6.2	25	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	0.1	0	37.5	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	0	18.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BMAP U88204	0.1	0	12.5	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	0	0	6.25	6.25	25	75	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nevirapin	0.1	37.5	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	0.5	6.25	25	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	2.5	0	0	6.25	25	62.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

^a Vom 35. Tag an finden alle Subkultivierungen in Abwesenheit der Testverbindungen statt

Charakterisierung der HIV-1 Mutantenstämme, die unter der Therapie mit den Verbindungen I, II, III, IV und V auftreten

[0035] Die RT Gene von 7 HIV-1 Mutantenstämmen, die unter der Therapie mit den Verbindungen I, II, III, IV und V und mit den Verbindungen A und B (unten definiert) auftreten werden in Bezug auf potentielle Mutationen in ihrer RT charakterisiert. Es werden Mutationen an den Aminosäurepositionen 100, 101, 103 und 138 gefunden. Interessanterweise werden drei neue Mutationen entdeckt. Der HIV-1/IV Mutantenstamm enthält die 103 Lys → Thr Mutation aufgrund eines Austausches der zweiten Base (A → C) des Codons 103. Die Verbindung B selektiert auf eine neue Mutation an der Aminosäureposition 101 der RT, das heißt Substitution von Lys (AAA) durch Glu (GAA). Wenn sie mit 0,1 $\mu\text{g/ml}$ verwendet wird, selektiert die Verbindung V auf einen Virus, der eine zweifache Mutation in der RT enthält, nämlich 101 Lys → Ile und 141 Gly → Glu (Tabelle 4).

Die Struktur von Verbindung A ist folgende



Die Struktur der Verbindung B ist folgende

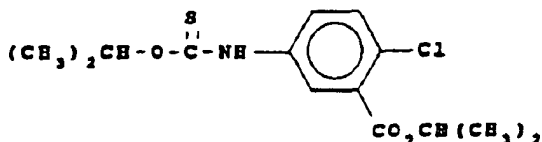


Tabelle 4

Aminosäuremutationen in der reversen Transkriptase von mutierten HIV-1 Stämmen, die unter Selektionsdruck der Verbindungen A, B, I, II, III, IV, V, BHAP oder Nevirapin erhalten werden

Verbindung	Aminosäureposition	Aminosäure	Codon
A	138	Glu → Lys	GAG → AAG
B	101	Lys → Glu	AAA → GAA
I / 0,1	103	Lys → Asn	AAA → AAC
II / 0,1	100	Leu → Ile	TTA → ATA
III / 0,1	103	Lys → Asn	AAA → AAC
IV / 0,1	103	Lys → Thr	AAA → ACA
V / 0,1	101 + 141	Lys → Ile Gly → Glu	AAA → ATA GGG → GAG
V / 0,5	103	Lys → Asn	AAA → AAC
BHAP U88204 / 0,1	181	Tyr → Cys	TAT → TGT
BHAP U 88204 / 0,5	181	Tyr → Cys	TAT → TGT
Nevirapin	106	Val → Ala	GTA → GCA

[0036] Die anderen Mutantenviren, die unter der Therapie mit den Verbindungen I, II, III, IV, A und B auftreten, enthalten Aminosäureveränderungen an den Positionen 100, 101, 103 und 138 in ihren RT, die vorher für andere HIV-1 spezifische RT Hemmer berichtet wurden, einschließlich TIBO R82150, TIBO R829132, BHAP U88204, Pyridinon L-697 661 und TSAO Derivate. Das Virus, das unter BHAP und Nevirapinbehandlung auftritt, enthält in der RT jeweils die 181 Tyr → Cys und 106 Val → Ala Mutation.

Empfindlichkeit/Resistenz von HIV-1 Mutantstämmen gegenüber anderen HIV-1 spezifischen RT Inhibitoren

[0037] Die Mutante HIV-1/B, die die neue 101 Lys → Glu Mutation in der RT enthält, zeigt ein eigenartiges Resistenzmuster. Die Verbindung I wie auch alle anderen HIV-1 spezifischen Inhibitoren werden weniger effektiv gegen diesen Virusstamm um 2 bis 3 Größenordnungen ($EK_{50} \geq 1 \mu\text{g/ml}$). Jedoch behält Pyridinon L-697 661 eine ausgeprägt hemmende Effizienz gegen diesen mutierten Virusstamm ($EK_{50} 0,035 \mu\text{g/ml}$) (Tabelle 5). Die drei HIV-1 Mutantstämmen, die die 103 Lys → Asn Mutation in ihrer RT enthalten, unterscheiden sich stark in ihrem Empfindlichkeitsspektrum gegenüber den HIV-1-spezifischen Inhibitoren. Beispielsweise sind TIBO, BHAP, Nevirapin, Pyridinon und MKC-442 10 bis 30-fach hemmender gegenüber HIV-1/III (0,1) als HIV-1/V (0,5). Die Verbindungen I, II und IV sind nur 3 bis 5-fach weniger hemmend gegenüber HIV-1/V (0,5) als HIV-1/III (0,1), während TSAO-m³T gegenüber beiden Virusmutanten gleich hemmend ist. Der dritte RT/103 Asn Mutantenvirusstamm [HIV-1/I (0,1)] zeigt ein Resistenz-/Sensitivitätsspektrum gegenüber den HIV-1 spezifischen RT Inhibitoren, das zwischen dem von beiden anderen RT/103 Asn Mutantenviren liegt. Der HIV-1/V

(0,1) Stamm, der die Doppelmutation (101 Lys → Ile + 141 Gly → Glu) enthält, behält eine deutliche Sensitivität gegenüber mehreren Verbindungen, einschließlich Pyridinon, TSAO-m³T, MKC-442 und sogar den Verbindungen II und III.

Tabelle 5

Sensitivitäts-/Resistenzspektrum von HIV-1 Mutanten gegenüber HIV-1 spezifischen RT Inhibitoren

EK50 (mg/ml)								
Verbindung	HIV-1 (III _B)	HIV-1 / I (0,1) 103 Asn	HIV-1 / II (0,1) 100 Ile	HIV-1 / III (0,1) 103 Asn	HIV-1 / IV (0,1) 103 Thr	HIV-1 / V (0,1) 101 Ile + 141 Glu	HIV-1 / V (0,5) 103 Asn	HIV-1 / B 101 Glu
I	0,010	0,23	1,25	0,30	0,60	0,12	0,73	1,5
II	0,007	0,15	0,5	0,16	0,40	0,06	0,80	-
III	0,004	0,30	0,87	0,16	1,1	0,05	0,85	-
IV	0,005	0,20	0,4	0,14	0,53	0,11	0,65	-
V	0,03	1,75	≥ 5	0,35	2,75	0,30	≥ 5	-
TIBO R82913	0,020	1,1	≥ 5	0,23	≥ 5	0,16	5,0	> 2,5
BHAP U90152	0,010	0,25	0,67	0,05	0,47	0,10	0,50	1,0
Nevirapin	0,007	1,7	≥ 5	0,38	2,7	0,24	≥ 5	> 2,5
Pyridinon L-697 661	0,007	0,30	0,63	0,03	0,50	0,08	0,55	0,035
TSAO-m ³ T	0,030	0,22	0,37	0,20	0,30	0,06	0,30	> 2,5
MKC-442	0,0006	0,08	0,40	0,01	0,32	0,008	0,35	-
3TC*	0,008	0,03	0,05	0,03	0,03	0,04	0,04	-

*(-)-2'-Desoxy-3'-thiacytidin

[0038] Schließlich behält der HIV-1/IV (0,1) Mutantenstamm, der die neue Thr Mutation an der Position 103 der RT enthält, eine Sensitivität gegenüber den meisten HIV-1 spezifischen Inhibitoren im ng/ml Bereich, außer für Nevirapin, TIBO R82913, der Verbindung III und der Verbindung V, die diese Virusmutante nur mit einer EK₅₀ von 1,1 bis 2,75 µg/ml hemmen.

Doppel- und Dreifacharzneimittelkombinationsbehandlung mit der Verbindung IV, TSAO-m³T und/oder BHAP 090152

[0039] Die Verbindung IV, BHAP und TSAO-m³T werden zu HIV-1 infizierten CEM Zellkulturen mit 0,04, 0,10 und 0,25 µg/ml (Verbindung IV und BHAP) oder 1,0, 2,5 und 5,0 µg/ml (TSAO-m³T) gegeben. Zusätzlich werden verschiedene Doppel- und Dreifacharzneimittelkombinationen der Verbindung IV, BHAP und TSAO-m³T ausgeführt, wobei diese Hemmer mit ihrer geringsten (0,04 µg/ml) oder mittleren (0,1 µg/ml) Konzentration kombiniert werden, wie sie in den Einzelarzneimittelexperimenten verwendet werden. Unter den Experimentalbedingungen entsteht ein mutiertes Virus bei der Einzelarzneimitteltherapie bei allen evaluierten Konzentrationen. Unter bestimmten Bedingungen entsteht das Virus 7 bis 11 Tage nach dem Beginn des Experiments.

Bestenfalls kann der Ausbruch des Virus bis zum Tag 14 (bei den höheren Konzentrationen von BHAP und TSAO) oder Tag 21 (bei der höchsten Konzentration von Verbindung IV) verzögert werden (Tabelle 6).

[0040] Wenn jedoch die Verbindung IV und TSAO-m³T bei ihren geringsten Konzentrationen (das heißt 0,04 µg/ml für die Verbindung IV und 1,0 µg/ml für TSAO-m³T) kombiniert werden, tauchen die ersten Anzeichen einer durch HIV-1 induzierten Cytopathizität am Tag 18 nach der Infektion auf, während die Kombination der Verbindung IV mit 0,04 µg/ml mit TSAO-m³T bei 2,5 µg/ml den Virusausbruch für 28 Tage nach der Infektion verzögert, was eine deutlich längere Zeit ist, als wenn beide Verbindungen zu den Zellkulturen als einzelne Arzneimittel in derselben oder 2,5-fach (TSAO-m³T) oder 6-fach (Verbindung IV) höheren Konzentration zugegeben werden (Tabelle 6).

[0041] Der Virusausbruch wird sogar mit der Kombination von Verbindung IV (mit 0,1 µg/ml) und TSAO-m³T (mit 1,0 oder 2,5 µg/ml) noch weiter verzögert. Unter diesen experimentellen Bedingungen wird das Virus vollständig für bis zu 13 Subkultivierungen unterdrückt (Tag 46 nach der Infektion). Wenn die Kulturen weiter in Abwesenheit der Testverbindungen für weitere 10 Subkultivierungen (Tag 77 nach der Infektion) subkultiviert werden, dann wird keine durch Virus induzierte Cytopathizität ersichtlich und die Kulturen sind bezüglich des Virusantigens (p24) negativ. Wenn die Verbindung IV oder TSAO-m³T in 2,5 bis 5 fach höheren Konzentrationen als einzelnes Arzneimittel verwendet wird, kann das Virus für nur 14 bis 25 Tage in Zellkultur unterdrückt werden. Daher resultiert die Kombination der Verbindung IV mit TSAO-m³T in einer deutlichen Verzögerung oder sogar vollständigen Prävention des mutierten Virusausbruchs, die nicht erhalten wird, wenn die Verbindungen einzeln bei den gleichen oder sogar 2,5 bis 5 fach höheren Konzentrationen verwendet werden. Die Dreifachkombinationen der Verbindung IV, TSAO-m³T und BHAP ergeben einen sogar noch stärkeren Effekt. Wenn sie in geringeren Konzentrationen zugegeben werden, sind die Dreifacharzneimittelkombinationen dazu fähig, das Auftreten des resistenten Virus wesentlich zu verzögern (bis zum Tag 39, Tag 46 oder Tag 56) oder zu verhindern [kein Virusausbruch bis zum Tag 77 (22. Subkultivierung)], während die höchsten Einzelarzneimittelkonzentrationen den Virusausbruch nur bis zum Tag 14 oder 21 verhindern können (Tabelle 6). Alle Dreifacharzneimittelkonzentrationen, worin die Verbindung IV mit 0,1 mg/ml kombiniert wird, sind dazu in der Lage, die mit HIV-1 infizierten CEM Zellkulturen vom Virus zu befreien. Tatsächlich werden diese Kulturen frei von Provirus, wie dies durch PCR gezeigt wird, bilden kein p24 und wachsen in Abwesenheit von Testverbindungen nach der 13. Passage mit einer Geschwindigkeit, die sich von den nicht infizierten CEM Zellkulturen nicht unterscheidet.

Tabelle 6

Ausbruch von mutierten HIV-1 Stämmen in Zellkulturen in den unterschiedlichen Kombinationen von HIV-1 spezifischen RT Inhibitoren bei verschiedenen Konzentrationen
(Verbindung IV, TSAO-m3T und BHAP U90152)

Verbindung (Konz: g/ml)	Abschätzung der durch HIV-1 induzierten Syncytiumbildung in CEM Zellen (Porzentsatz der Kontrolle)																						
	Tage nach der Infektion																						
	4	7	11	14	18	21	25	28	32	35	39	42	46	49	53	56	60	64	67	71	74	77	
BHAP 0.04	0	12.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.10	0	0	0	12.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.25	0	0	0	6.25	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
TSAO 1.0	0	0	0	12.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2.5	0	0	0	12.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
5.0	0	0	0	12.5	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
IV 0.04	0	0	6.25	12.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.10	0	0	0	6.25	6.25	87.5	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.25	0	0	0	0	0	3.12	19	75	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
IV (0.04) + TSAO (1.0)	0	0	0	0	3.12	12.5	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
IV (0.04) + TSAO (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	15	12.5	50	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

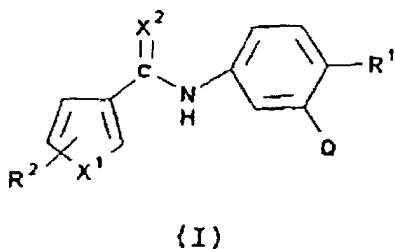
Tabelle 6 (Fortsetzung)

Verbindung (Konz: µg/ml)	Abschätzung der durch HIV-1 induzierten Syncytiumbildung in CEM Zellen (Porzentsatz der Kontrolle)																					
	4	7	11	14	18	21	25	28	32	35	39	42	46	49	53	56	60	64	67	71	74	77
IV (0.10) + TSAO (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.10) + TSAO (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.04) + TSAO (1.0) + BHAP (0.04)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.04) + TSAO (1.0) + BHAP (0.10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.12	50	75	87.5	100	100	100	100	100	100	100	100
IV (0.04) + TSAO (2.5) + BHAP (0.04)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	75	75	100	100	100
IV (0.04) + TSAO (2.5) + BHAP (0.10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	50	62.5	87.5	100	100	100	100	100	100
IV (0.10) + TSAO (1.0) + BHAP (0.10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.10) + TSAO (1.0) + BHAP (0.10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.10) + TSAO (2.5) + BHAP (0.04)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV (0.10) + TSAO (2.5) + BHAP (0.10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Prävention oder Behandlung einer HIV-1 Infektion, wobei die Zusammensetzung eine therapeutisch wirksame Menge umfasst von

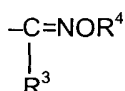
a) einem ersten HIV-1 RT-Hemmer der Formel



wobei

X¹ und X² unabhängig für O oder S stehen;

Q für



oder COYR⁵ steht;

Y für O oder S steht;

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₄-Alkenyloxy, C₃-C₄-Alkinyloxy, Mono-, Di- oder Trihalogenmethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₃-C₄ verzweigtes Alkylthio, Nitro oder Cyano steht;

R² für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Halogen steht;

R³ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht;

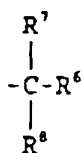
R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Halogenalkyl, C₁-C₈-Alkoxyalkyl, C₁-C₈-Alkylthioalkyl, C₁-C₈-Hydroxyalkyl, C₁-C₈-Acyloxyalkyl, C₁-C₈-Aroyloxyalkyl, C₁-C₈-Carboxyalkyl, C₁-C₈-Alkylcarboxyalkyl, C₆-C₁₂-Arylcarboxyalkyl, C₁-C₈-Aminoalkyl, C₁-C₈-Alkylaminoalkyl, C₁-C₈-Dialkylaminoalkyl, C₁-C₈-Trialkylsilylalkyl, wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann; C₃-C₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₆-Alkyl)phenyl, C₇-C₁₂-Arylalkyl, C₁-C₁₂-Alkarylalkyl oder Heterocyclalkyl, wobei der Heterocyclrest für Morpholinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Oxiranyl, Oxetanyl, Furanyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl steht; und

R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere C₁-C₄-Alkyl;

oder

(ii)



wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkinyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl; und

R⁷ und R⁸ unabhängig stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkinyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl;

b) einem zweiten HIV-1 RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1 Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen der erste HIV-1 RT-Hemmer von a) selektiert, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus TSAO-Derivaten, Dipyrindodiazepinonen, Pyridinderivaten, Chinoxalin, Bis(heteroaryl)piperazin (BHAP)-Derivaten, Tetrahydroimidazo[4.5.1-jk](1,4)-benzodiazepin-2(1H)-on und -thion (TIBO)-Derivaten, Cumarinderivaten, Diarylsulfonen, Anilidophenylacetamiden (alpha-APA), Phenethylthiazolthioharnstoffderivaten (PETT) und 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)-thymin (HEPT)-Derivaten;

und

c) gegebenenfalls einem dritten HIV-RT-Hemmer.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei X¹ für O steht und X² für S steht.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei Q für COYR⁵ steht.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei Y für O steht.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei R¹ für Halogen steht.

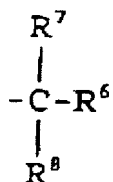
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei R² für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Halogenalkyl oder (C₁-C₈-Alkyl)thio(C₁-C₈)alkyl, wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann; C₃-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Methyl; oder

(ii)

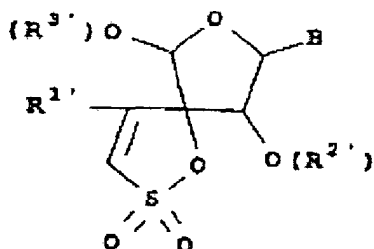


wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl; und

R⁷ und R⁸ stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₄-Alkyl.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, wobei R⁶ für lineares, verzweigtes oder cyclisches C₃-C₆-Alkyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl steht; und R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen.

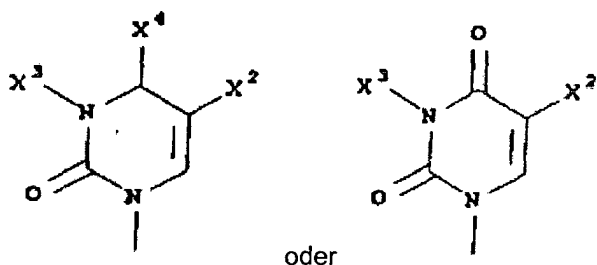
10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der zweite HIV-1 RT-Hemmer von b) für eine TSAO Verbindung der folgenden Formel steht



wobei

B steht für

(i) ein Pyrimidin der folgenden Formel



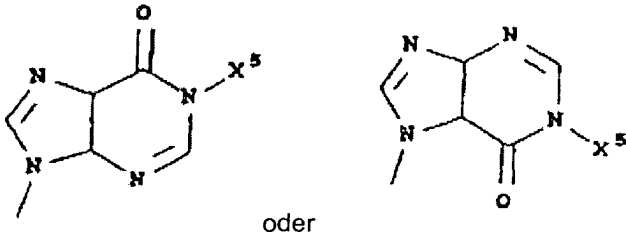
wobei

X² steht für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Halogen, Cyano, Thioccyano, Hydroxymethyl, C₁-C₂-Halogenalkyl, Nitro oder Amino;

X³ steht für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl;

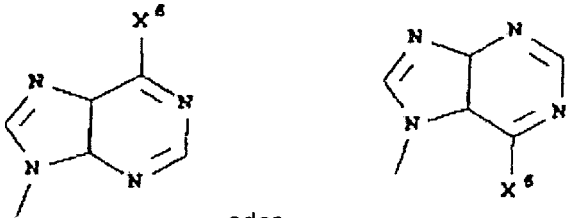
X⁴ steht für OH, SH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ oder NHCOCH₃;

(ii) ein Purin der Formel



oder

oder ein Purin der folgenden Formel



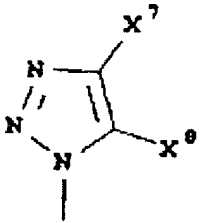
oder

wobei

X^5 steht für H oder C₁-C₄-Alkyl; und

X^6 steht für H, OH, Halogen, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂; oder

(iii) ein Triazol der Formel



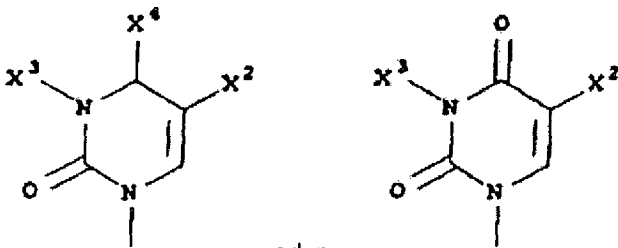
wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Trimethylsilyl, Acetyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂;

R^1 steht für Amino, C₁-C₄-Aminoalkyl, C₂-C₄-Aminoalkenyl oder C₂-C₄-Aminoalkinyl; und

R^2 und R^3 jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C₁-C₄-Alkyl.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei B steht für

(i) ein Pyrimidin der Formel



oder

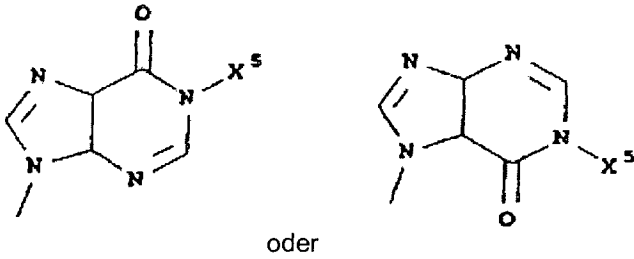
wobei

X^2 steht für ein Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

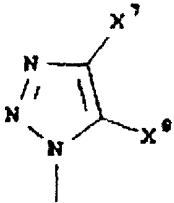
X^3 steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

X^4 steht für NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂;

(ii) ein Purin der Formel

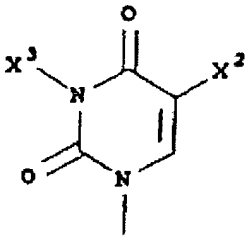


wobei X^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht; oder
(iii) ein Triazol der Formel

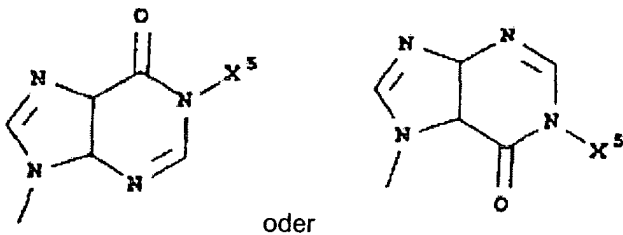


wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Trimethylsilyl, Acetyl, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl-carbonyl, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, NH_2 , $NHCN_3$ oder $N(CH_3)_2$.

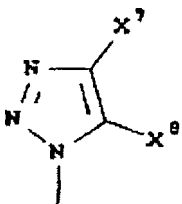
12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei B steht für
(i) ein Pyrimidin der Formel



wobei
 X^2 steht für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl;
 X^3 steht für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl;
(ii) ein Purin der Formel



wobei X^5 steht für C_1 - C_4 -Alkyl; oder
(iii) ein Triazol der Formel



wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei R¹ steht für Amino oder C₁-C₄-Aminoalkyl.

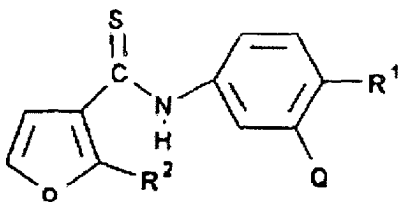
14. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei der dritte HIV-RT-Hemmer nicht nach dem/den gleichen HIV-1 Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, wie der erste HIV-1 RT-Hemmer oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei der dritte HIV-RT-Hemmer ein dritter HIV-1-RT-Hemmer ist, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, wie der erste HIV-1-RT-Hemmer oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei der dritte HIV-RT-Hemmer für einen HIV-RT-Hemmer steht, der nicht unterscheidet zwischen HIV-1- und HIV-2-RT.

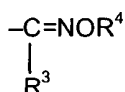
17. Zusammensetzung nach Anspruch 1, die umfasst:

a) einen ersten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

Q für



oder COYR⁵ steht;

Y für O steht;

R¹ steht für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl;

R² steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

R³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

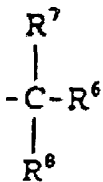
R⁴ steht für C₃-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₁-C₈-Halogenalkyl oder (C₁-C₈-Alkyl)thio(C₁-C₈-alkyl), wobei jeder der zuvor genannten Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein kann; C₃-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl; und

R⁵ steht für

(i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert durch ein oder zwei Methyl;

oder

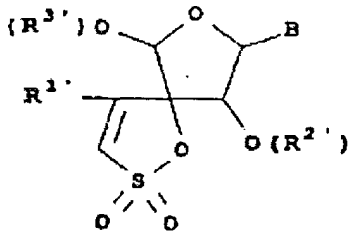
(ii)



wobei R⁶ steht für lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Hydroxyalkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₂-C₆-Hydroxyalkynyl, C₁-C₆-Mono-, Di- oder Tri-Halogenalkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl; und

R⁷ und R⁸ stehen für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₁-C₄-Alkyl;

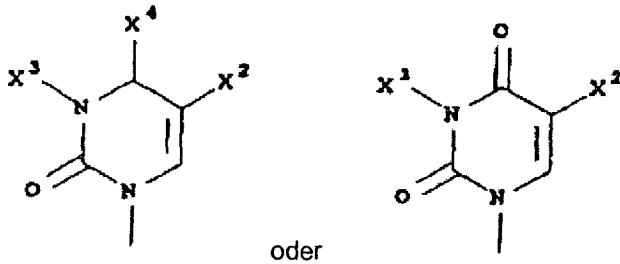
b) einen zweiten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

B steht für

(i) ein Pyrimidin der Formel



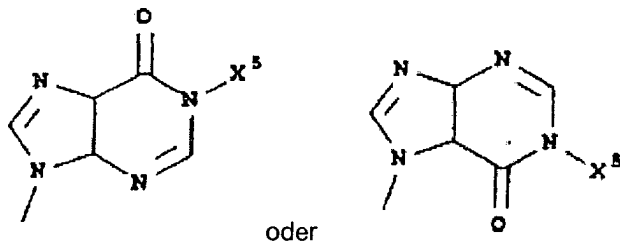
wobei

X² steht für ein Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

X³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

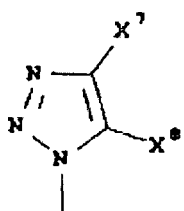
X⁴ steht für NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂;

(ii) ein Purin der Formel



wobei X⁵ steht für C₁-C₄-Alkyl; oder

(iii) ein Triazol der Formel



wobei X⁷ und X⁸ jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Trimethylsilyl, Acetyl, C₁-C₆-Alkyoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂;

R¹ steht für Amino oder C₁-C₄-Aminoalkyl; und

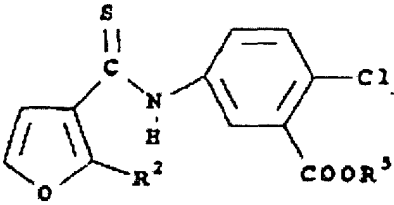
R² und R³ jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C₁-C₄-Alkyl;

und

c) gegebenenfalls einen dritten HIV-RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen der erste HIV-1-RT-Hemmer von a) oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer von b) selektiert.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 14, die umfasst

a) einen ersten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

R² steht für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

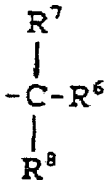
und

R⁵ steht für

i) Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

oder

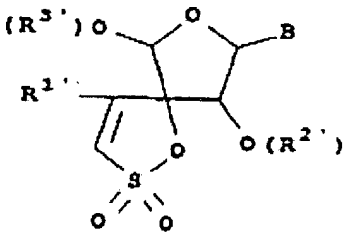
ii)



wobei R⁶ steht für Wasserstoff oder lineares, verzweigtes oder cyclisches C₃-C₆-Alkyl, Mono-, Di- oder Tri-Halogen-C₁-C₆-alkyl oder C₁-C₆-Thioalkyl; und

R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen;

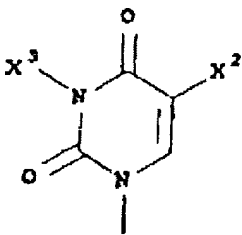
b) einen zweiten HIV-1-RT-Hemmer der Formel



wobei

B steht für

i) ein Pyrimidin der Formel

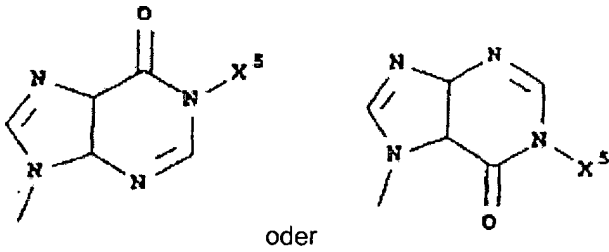


wobei

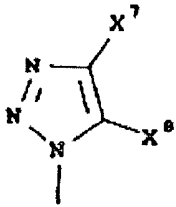
X² steht für ein Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

X³ steht für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

ii) ein Purin der Formel



wobei X^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht; oder
 iii) ein Triazol der Formel



wobei X^7 und X^8 jeweils unabhängig stehen für NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$;
 R^1 steht für Amino oder C_1 - C_4 -Aminoalkyl; und
 R^2 und R^3 jeweils unabhängig stehen für Silyl trisubstituiert durch die gleichen oder verschiedenen Phenyl oder linearen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkyl;
 und
 c) gegebenenfalls einen dritten HIV-RT-Hemmer, der nicht nach dem/den gleichen HIV-1-Mutantenstamm oder -stämmen selektiert, nach dem/denen entweder der erste HIV-1-RT-Hemmer von a) oder der zweite HIV-1-RT-Hemmer von b) selektiert.

19. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von HIV-1-Infektionen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen