



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 18 273 T2 2005.08.18**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 175 224 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 18 273.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/11634**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 928 604.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/66141**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.01.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.02.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.08.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 38/21**
A61P 31/18

(30) Unionspriorität:
304897 04.05.1999 US

(73) Patentinhaber:
Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
LAUGHLIN, A., Mark, Edison, US

(54) Bezeichnung: **PEGyliertes Interferon Alpha in Kombination mit einem CCR5 Antagonisten für eine HIV-Therapie**

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**Hintergrund der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von pegyliertem Interferon- α und einem CCR5-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV-1-Infektionen sowie HIV-1- und HCV-Coinfektionen bei Patienten. Die Behandlung beinhaltet die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von pegyliertem Interferon- α in Verbindung mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines CCR5-Antagonisten, die ausreicht, um die HIV-1-RNA abzusenken.

[0002] Die durch das Humanimmunschwächevirus-1 ("HIV-1"), das verursachende Agens des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS), verursachte globale Gesundheitskrise steht außer Frage, und obwohl neuere Fortschritte der Arzneimitteltherapien das Voranschreiten von AIDS mit Erfolg verlangsamen konnten, besteht nach wie vor ein Bedarf, eine sicherere, effizientere, preiswertere Weise zur Bekämpfung des Virus zu finden.

[0003] Es ist berichtet worden, dass das CCR5-Gen bei der Resistenz gegenüber der HIV-Infektion eine Rolle spielt. HIV-Infektion beginnt durch Bindung des Virus an eine Zielzellmembran durch Wechselwirkung mit dem zellulären Rezeptor CD4 und einem sekundären Chemokin-Corezeptormolekül und schreitet durch Replikation und Ausstreuen infizierter Zellen über das Blut und andere Gewebe weiter voran. Es gibt verschiedene Chemokin-Rezeptoren, aber für makrophagentropes HIV, das vermutlich der wichtigste pathogene Stamm ist, der sich in vivo in den frühen Stadien der Infektion repliziert, ist CCR5 der Haupt-Chemokin-Rezeptor, der für den Eintritt von HIV in die Zelle erforderlich ist. Das Stören der Wechselwirkung zwischen dem viralen Rezeptor CCR5 und HIV kann daher das Eintreten von HIV in die Zelle blockieren. Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von kleinen Molekülen, die CCR5-Antagonisten sind, in Verbindung mit pegyliertem Interferon- α zur Behandlung von Patienten mit HIV-1-Infektionen.

[0004] A-M. Vandamme et al., Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187–203 (1998) offenbaren aktuelle klinische Behandlungen von HIV-1-Infektionen des Menschen einschließlich mindestens Dreifachmedikamentkombinationen oder einer sogenannten hochaktiven antiretroviralen Therapie ("HAART"); HAART beinhaltet verschiedene Kombinationen von Nukleosid-reverse Transkriptase-Inhibitoren ("NRTI"), Nicht-Nukleosid-reverse-Transkriptase-Inhibitoren ("NNRTI") und HIV-Proteaseinhibitoren ("PI"). Bei kooperativen, nicht arzneimittelgewöhnten Patienten kann HAART erfolgreich Mortalität und Voranschreiten von HIV-1 zu AIDS verringern. Diese Arzneimittelkombinationstherapien eliminieren HIV-1 jedoch nicht, und Langzeitbehandlung führt üblicherweise zur Resistenz gegen mehrere Arzneimittel.

[0005] Zudem offenbart WO 98/25617 substituierte Piperazine als Modulatoren der Chemokin-Rezeptoraktivität, wobei sich die Erfindung erklärterweise mit Verbindungen befasst, die den Eintritt von HIV in Zielzellen hemmen.

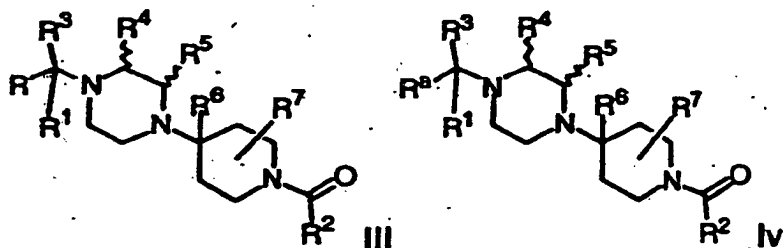
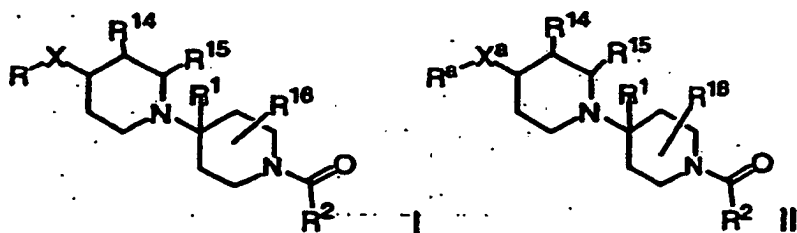
[0006] WO 99/17773 offenbart substituierte 3-(4-Piperidinyl)indole als Modulatoren, Agonisten oder Antagonisten des CCR5-Rezeptors und konstatiert, dass Rezeptormodulatoren bei der Behandlung der HIV-Infektion brauchbar sein können.

[0007] WO 98/48840 offenbart PEG₁₂₀₀₀-IFN α und dessen Verwendung zur Behandlung von viraler Infektion.

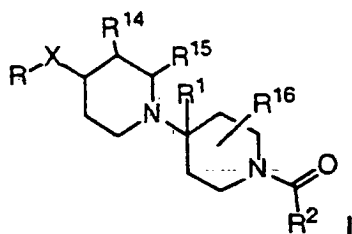
[0008] Die Entwicklung neuer Arzneimitteltherapien, um für bessere HIV-1-Behandlung zu sorgen, bleibt eine Priorität.

Zusammenfassung der Erfindung

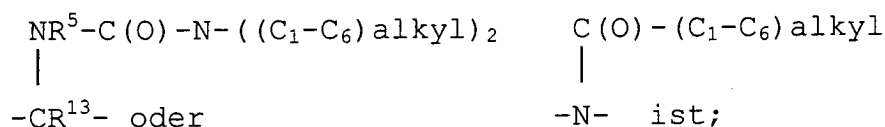
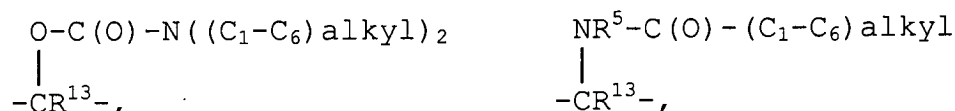
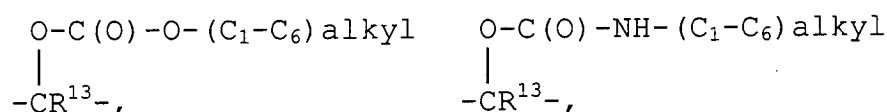
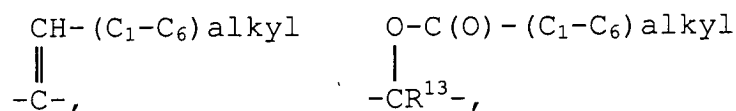
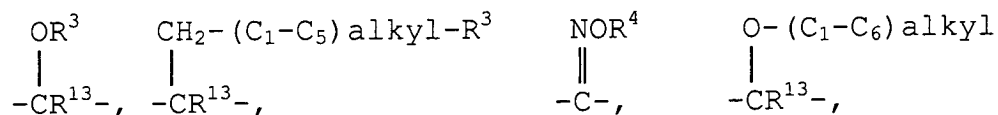
[0009] Die vorliegende Erfindung liefert die Verwendung von pegyliertem Interferon- α und einem CCR5-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten, wobei der CCR5-Antagonist durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird,



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz von I oder II oder III oder IV,
und bei den CCR5-Antagonistverbindungen der Strukturformel I



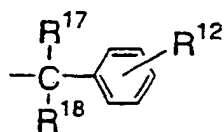
X -C(R¹³)₂-, -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁-C₆)alkyl)-,



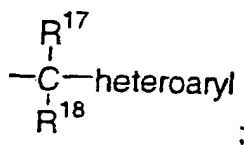
R⁶-Phenyl, R⁶-Pyridyl, R⁶-Thiophenyl oder R⁶-Naphthyl ist;

R¹ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;

R² R⁷, R⁸, R⁹-Phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁷, R⁸, R⁹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R¹⁰, R¹¹-substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;



oder



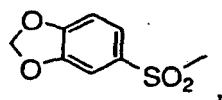
ist;

R³ R⁶-Phenyl, R⁶-Heteroaryl oder R⁶-Naphthyl ist;

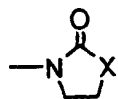
R⁴ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, Fluor-C₁- bis C₆-alkyl, Cyclopropylmethyl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH(C₁- bis C₆)-Alkyl oder -CH₂C(O)-N((C₁- bis C₆)-Alkyl)₂ ist;

R⁵ und R¹¹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R⁶ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃)-, CH₃C(=NOCH₂CH₃)-,



-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



, wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;

R⁷ und R⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl und -OCF₃;

R⁹ R⁷, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)-alkyl, -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)-alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)-Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)-Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹⁰(C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹²-Phenyl ist;

R¹² 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

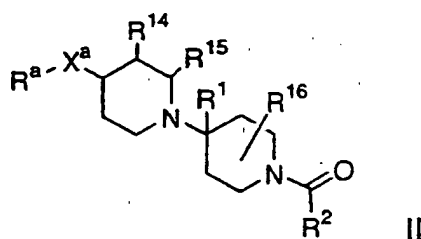
R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁷ und R¹⁸ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁹ R⁶-Phenyl, R⁶-Heteroaryl, R⁶-Naphthyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, (C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)-alkyl oder (C₁- bis C₆)-Alkoxy (C₁- bis C₆)-alkyl ist;

R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

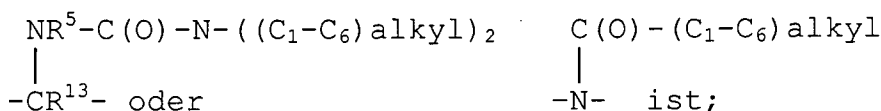
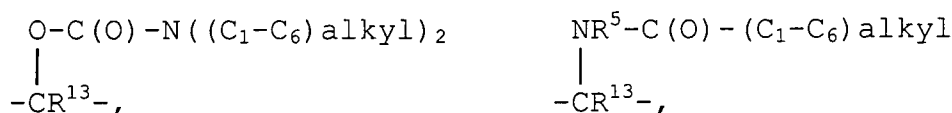
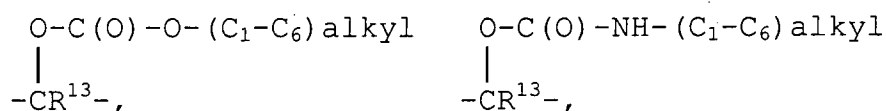
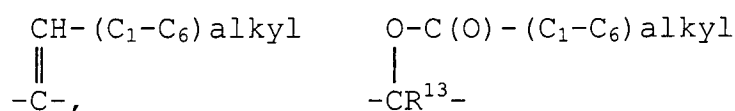
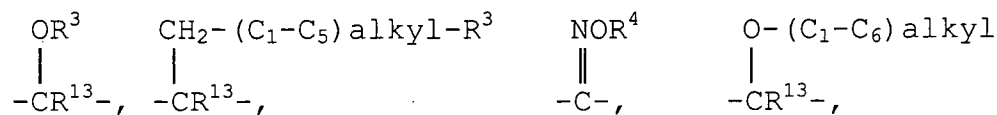
R²³ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist;

und bei den CCR5-Antagonistverbindungen der Strukturformel II



oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

(1) $X^a-C(R^{13})_2$ -, $-C(R^{13})(R^{19})$ -, $-C(O)$ -, $-O$ -, $-NH$ -, $N(C_1$ - bis C_6)-alkyl)-,

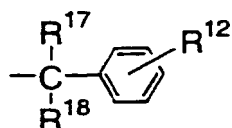


R^a R^{6a} -Phenyl, R^{6a} -Pyridyl, R^{6a} -Thiophenyl oder R^6 -Naphthyl ist;

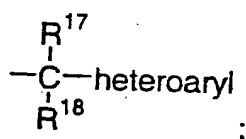
R^1 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_2 - bis C_6 -Alkenyl ist;

R^2 R^7 , R^8 , R^9 -Phenyl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid;

R^{10} , R^{11} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;



oder

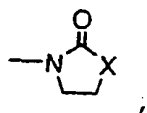


ist;

R^3 R^{10} -Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Thiazolyl ist;

R^4 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Fluor- C_1 - bis C_6 -alkyl, Cyclopropylmethyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(C_1$ - bis C_6)-Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(O)-\text{O}-(C_1$ - bis C_6)-Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(O)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(O)-\text{NH}(C_1$ - bis C_6)-Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{C}(O)-N((C_1$ - bis C_6)-Alkyl) $_2$ ist;

R⁵ und R¹¹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;
 R^{6a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹²-Phenyl, -NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und



wobei X-O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;

R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^{6a} und CH₃SO₂;

R⁷ und R⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl und -OCF₃;

R⁹ R⁷, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)alkyl, -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆) Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹⁰(C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹²-Phenyl ist;

R¹² 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁷ und R¹⁸ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

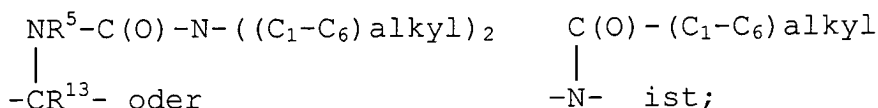
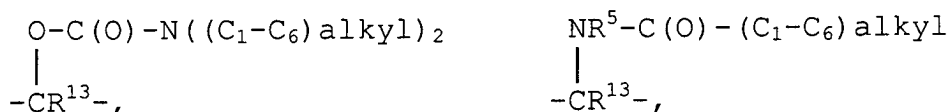
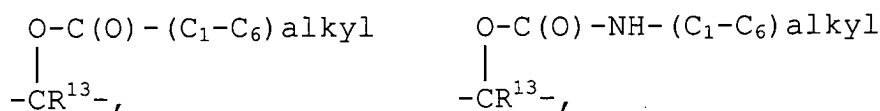
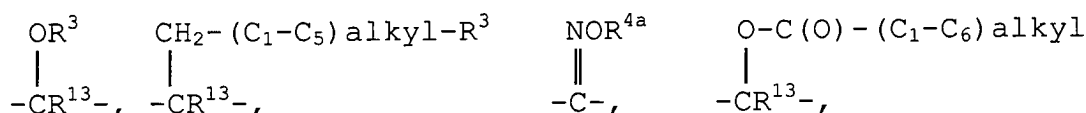
R¹⁹ R⁶-Phenyl, R⁶-Heteroaryl, R⁶-Naphthyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, (C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)-alkyl oder (C₁- bis C₆)-Alkoxy(C₁- bis C₆)-alkyl ist;

R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

R²³ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2):

X^a-C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁- bis C₆)-alkyl)-,



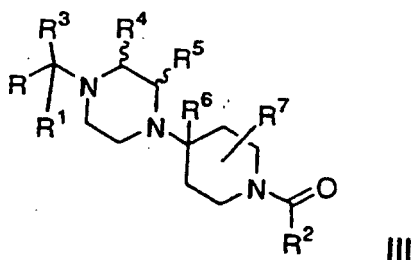
R^a R^{6b}-Phenyl, R^{6b}-Pyridyl oder R^{6b}-Thiophenyl ist;

R^{4a} Fluor-C₁- bis C₆-alkyl, Cyclopropylmethyl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁- bis C₆)alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁- bis C₆)alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH-(C₁- bis C₆)-alkyl) oder -CH₂C(O)-N((C₁- bis C₆)alkyl)₂ ist;

R^{6b} CH₃SO₂- ist und

R¹, R², R³, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁹ wie in II(1) definiert sind;

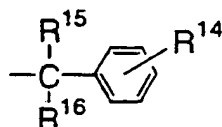
und bei den CCR5-Antagonistverbindungen der Strukturformel III



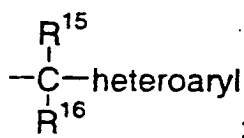
R⁸-Phenyl, R⁸-Pyridyl, R⁸-Thiophenyl oder R⁸-Naphthyl ist;

R¹ Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl ist;

R² R⁹, R¹⁰, R¹¹-Phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R¹², R¹³-substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;



oder



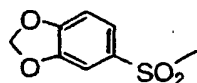
ist;

R³ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, (C₁- bis C₆)-Alkoxy-(C₁- bis C₆)alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Phenyl, R⁸-Phenyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Naphthyl, R⁸-Naphthyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Heteroaryl oder R⁸-Heteroaryl(C₁- bis C₆)alkyl ist;

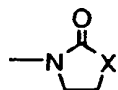
R⁴, R⁵, R⁷ und R¹³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;

R⁸ 1 bis 3 Substituenten unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



ist, wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃) - ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃

R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆alkyl, -NHCO(C₁- bis C₆)alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy(C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹²(C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;

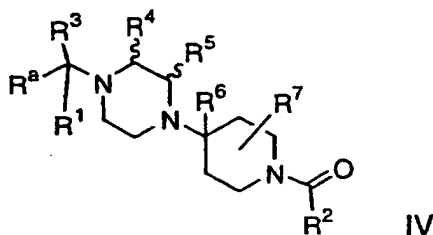
R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind,

einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R^{17} , R^{18} und R^{19} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C_1 - bis C_6 -Alkyl; und R^{20} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder Phenyl ist;

und bei den CCR5-Antagonistverbindungen der Strukturformel IV

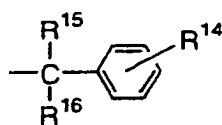


oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

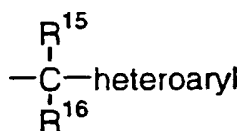
(1) R^a R^{8a} -Phenyl, R^{8b} -Pyridyl, R^{8b} -Thiophenyl oder R^8 -Naphthyl ist;

R^1 Wasserstoff oder C_1 - bis C_6 -Alkyl ist;

R^2 R^9 , R^{10} , R^{11} -Phenyl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R^{12} , R^{13} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;



oder



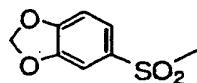
ist;

R^3 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, (C_1 - bis C_6)Alkoxy(C_1 - bis C_6)alkyl; C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)alkyl, R^8 -Phenyl, R^8 -Phenyl(C_1 - bis C_6)alkyl, R^8 -Naphthyl, R^8 -Naphthyl(C_1 - bis C_6)alkyl; R^8 -Heteroaryl oder R^8 -Heteroaryl(C_1 - bis C_6)alkyl ist;

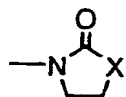
R^4 , R^5 , R^7 und R^{13} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1 - bis C_6)-Alkyl;

R^6 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_2 - bis C_6 -Alkenyl ist;

R^8 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -Phenyl, R^{14} -Benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$,

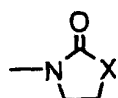


, $-NH_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCONH(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-NHCO(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-NHSO_2(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



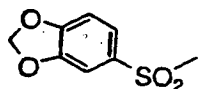
, wobei X $-O-$, $-NH-$ oder $-N(CH_3)-$ ist;

R^{8a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $-CN$, CF_3SO_2- , R^{14} -Phenyl, $-NHCOCF_3$, 5-gliedrigem Heteroaryl und

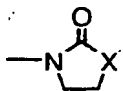


, wobei X wie zuvor definiert ist;

R^{8b} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CF_3SO_2- , R^{14} -Benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$,



, -NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und



, wobei X wie zuvor definiert ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃;

R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃-bis C₁₀) Cycloalkyl (C₁- bis C₆) alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹²(C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;

R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

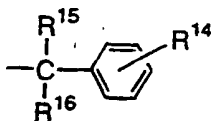
R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

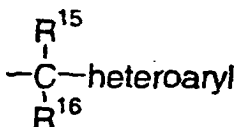
R²⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2) R^a R⁸-Phenyl, R⁸-Pyridyl oder R⁸-Thiophenyl ist;

R² Fluorenyl, Diphenylmethyl,



oder

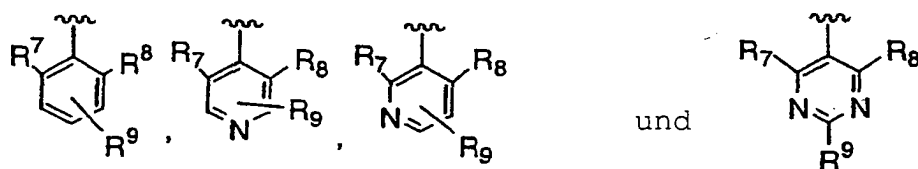


ist;

und R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ wie in IV(1) definiert sind.

[0010] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R⁶-Phenyl ist, insbesondere wenn R⁶ ein einzelner Substituent ist und insbesondere, wenn sich der R⁶-Substituent in der 4-Position befindet. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils Wasserstoff oder Methyl sind, insbesondere Wasserstoff. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin X -CHOR³, -C(R¹³)(R¹⁹)- oder -C(=NOR⁴)- ist; eine bevorzugte Definition für R³ ist Pyridyl, insbesondere 2-Pyridyl, eine bevorzugte Definition für R⁴ ist (C₁-C₆)-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl oder Isopropyl, eine bevorzugte Definition für R¹³ ist Wasserstoff und eine bevorzugte Definition für R¹⁹ ist R⁶-Phenyl. Bei Verbindungen der Formel I ist R¹ vorzugsweise (C₁-C₆)-Alkyl, insbesondere Methyl.

[0011] In Verbindungen der Formel I ist R² vorzugsweise R⁷, R⁸, R⁹-Phenyl, R⁷, R⁸, R⁹-Pyridyl oder ein N-Oxid davon oder R⁷, R⁸, R⁹-Pyrimidyl. Wenn R² Pyridyl ist, ist es vorzugsweise 3- oder 4-Pyridyl, und wenn es Pyrimidyl ist, ist es vorzugsweise 5-Pyrimidyl. Die R⁷- und R⁸-Substituenten sind vorzugsweise an Kohlenstoffringglieder neben dem Kohlenstoff gebunden, der den Ring an den Rest des Moleküls bindet, und der R⁹-Substituent kann an jedes beliebige der verbleibenden unsubstituierten Kohlenstoffringglieder gebunden sein, beispielsweise wie in den folgenden Strukturen gezeigt:



[0012] Bevorzugte R^7 - und R^8 -Substituenten sind: (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl; Halogen, insbesondere Chlor; und $-NH_2$. Ein bevorzugter R^9 -Substituent ist Wasserstoff.

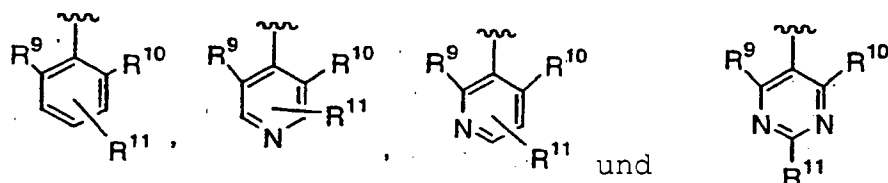
[0013] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel II(1), worin R^a R^{6a} -Phenyl ist, insbesondere wenn R^{6a} ein einzelner Substituent ist und insbesondere, wenn sich der R^{6a} -Substituent in der 4-Position befindet. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel II(1), worin X^a $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})$ – oder $-C(=NOR^{4a})$ – ist; eine bevorzugte Definition für R^3 ist Pyridyl, insbesondere 2-Pyridyl, eine bevorzugte Definition für R^4 ist (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl oder Isopropyl, eine bevorzugte Definition für R^{13} ist Wasserstoff und eine bevorzugte Definition für R^{19} ist R^6 -Phenyl. Bei Verbindungen der Formel II(1) ist R^1 vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl. Bei Verbindungen der Formel II(1) sind R^{14} , R^{15} und R^{16} vorzugsweise auch Wasserstoff.

[0014] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel II(2), worin R^a R^{6b} -Phenyl ist, insbesondere wenn R^{6b} ein einzelner Substituent ist und insbesondere, wenn sich der R^{6b} -Substituent in der 4-Position befindet. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel II(2), worin X^a $-CHOR^3$, $-C(R^{13})(R^{19})$ – oder $-C(=NOR^{4a})$ – ist; eine bevorzugte Definition für R^3 ist Pyridyl, insbesondere 2-Pyridyl, eine bevorzugte Definition für R^{4a} ist Cyclopropylmethyl und Trifluorethyl, eine bevorzugte Definition für R^{13} ist Wasserstoff und eine bevorzugte Definition für R^{19} ist R^6 -Phenyl. Bei Verbindungen der Formel II(2) ist R^1 vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl. Bei Verbindungen der Formel II(2) sind R^{14} , R^{15} und R^{16} vorzugsweise auch Wasserstoff.

[0015] In Verbindungen der Formel II(1) und (2) ist R^2 vorzugsweise R^7 , R^8 , R^9 -Phenyl, R^7 , R^8 , R^9 -Pyridyl oder ein N-Oxid davon oder R^7 , R^8 , R^9 -Pyrimidyl. Wenn R^2 Pyridyl ist, ist es vorzugsweise 3- oder 4-Pyridyl, und wenn es Pyrimidyl ist, ist es vorzugsweise 5-Pyrimidyl. Die R^7 - und R^8 -Substituenten sind vorzugsweise an Kohlenstoffringglieder neben dem Kohlenstoff gebunden, der den Ring an den Rest des Moleküls bindet, und der R^9 -Substituent kann an jedes beliebige der verbleibenden unsubstituierten Kohlenstoffringglieder gebunden sein, wie oben für Verbindungen der Formel I gezeigt. Bevorzugte R^7 - und R^8 -Substituenten für Verbindungen der Formel II sind: (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl; Halogen, insbesondere Chlor; und $-NH_2$; ein bevorzugter R^9 -Substituent ist Wasserstoff.

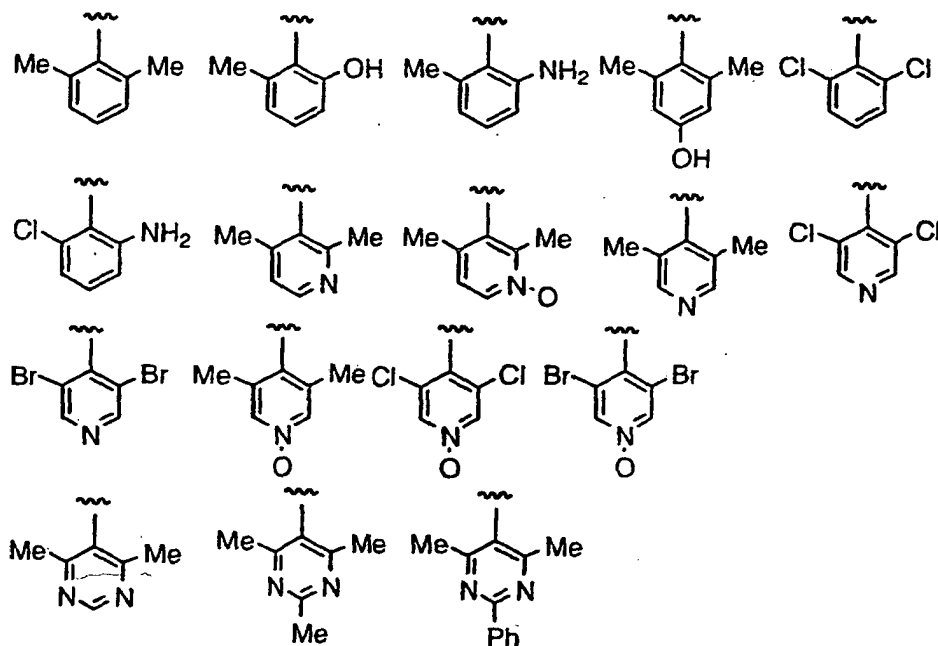
[0016] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, worin R R^8 -Phenyl oder R^8 -Naphthyl ist, insbesondere wenn R^8 ein Einzelsubstituent ist und insbesondere, wenn sich der R^8 -Substituent in der 4-Position befindet. Bei R^8 -Phenyl sind bevorzugte R^8 -Substituenten CF_3 , $-OCF_3$, CH_3SO_2 -, CH_3CO -, $CH_3C(=NOCH_3)$ -, Br and I. Für R^8 -Naphthyl ist R^8 vorzugsweise C_1-C_6 -Alkoxy. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, worin R^3 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, R^8 -Phenyl, R^8 -Benzyl oder R^8 -Pyridyl ist, besonders bevorzugte Definitionen für R^3 sind Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl und Pyridyl. R^1 ist vorzugsweise Wasserstoff. Bei Verbindungen der Formel III ist R^6 vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, insbesondere Methyl. R^4 ist vorzugsweise Methyl; R^5 und R^7 sind jeweils vorzugsweise Wasserstoff.

[0017] Bei Verbindungen der Formel III ist R^2 vorzugsweise R^9 , R^{10} , R^{11} -Phenyl, R^9 , R^{10} , R^{11} -Pyridyl oder ein N-Oxid davon, oder R^9 , R^{10} , R^{11} -Pyrimidyl. Wenn R^2 Pyridyl ist, ist es vorzugsweise 3- oder 4-Pyridyl, und wenn es Pyrimidyl ist, ist es vorzugsweise 5-Pyrimidyl. Die R^9 - und R^{10} -Substituenten sind vorzugsweise an Kohlenstoffringglieder neben dem Kohlenstoff gebunden, der den Ring an den Rest des Moleküls bindet, und der R^{11} -Substituent kann an jeden beliebige der verbleibenden unsubstituierten Kohlenstoffringglieder gebunden sein, beispielsweise wie in den folgenden Strukturen gezeigt:



[0018] Bevorzugte R^9 - und R^{10} -Substituenten sind: (C_1-C_6) -Alkyl, insbesondere Methyl; Halogen, insbesondere Chlor oder Brom; $-OH$ und $-NH_2$. Wenn R^2 Phenyl ist, ist R^{11} vorzugsweise Wasserstoff oder $-OH$; wenn R^2 Pyridyl ist, ist R^{11} vorzugsweise Wasserstoff; und wenn R^2 Pyrimidyl ist, ist R^{11} vorzugsweise Wasserstoff, Me-

thyl oder Phenyl. Beispiele für besonders bevorzugte R²-Gruppen sind wie folgt:

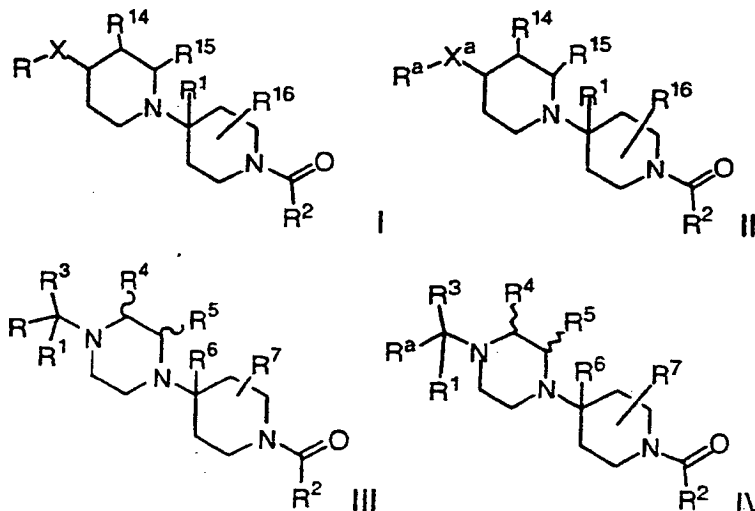


[0019] Bevorzugte Verbindungen der Formel IV sind wie in (1) definiert.

[0020] Besonders bevorzugt sind jene der Formel IV(1), worin R^a R^{8a}-Phenyl oder R⁸-Naphthyl ist, wobei R^{8a} -CF₃, CF₃O- oder Halogen ist und R⁸ C₁-C₆-Alkoxy ist. Der R^{8a} oder R⁸-Substituent ist vorzugsweise ein einzelner Substituent; es ist besonders bevorzugt, dass der R^{8a}- oder R⁸-Substituent in der 4-Position ist. Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV(1), worin R³ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, R⁸-Phenyl, R⁸-Benzyl oder R⁸-Pyridyl ist, besonders bevorzugte Definitionen für R³ sind Methyl, Ethyl, Phenyl, Benzyl und Pyridyl. R¹ ist vorzugsweise Wasserstoff. Bei Verbindungen der Formel IV(1) ist R⁶ vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, insbesondere Methyl. R⁴ ist vorzugsweise Methyl; R⁵ und R⁷ sind jeweils vorzugsweise Wasserstoff.

[0021] R² ist in Formel IV(1) vorzugsweise wie für Formel III definiert, d. h. R⁹, R¹⁰, R¹¹-Phenyl, R⁹, R¹⁰, R¹¹-Pyridyl oder ein N-Oxid davon, oder R⁹, R¹⁰, R¹¹-Pyrimidyl, wobei die R⁹, R¹⁰, R¹¹-Substitution wie oben für bevorzugte Verbindungen der Formel III definiert ist.

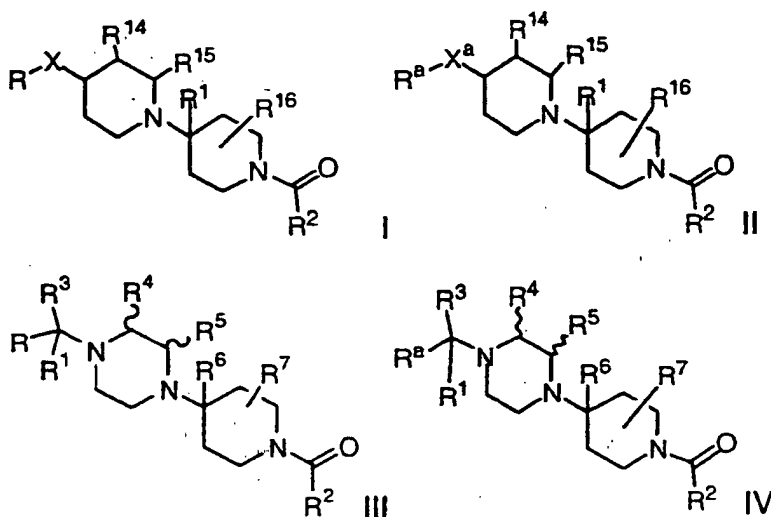
[0022] Die vorliegende Erfindung liefert auch die Verwendung von einem pegylierten Interferon- α , einem CCR5-Antagonisten, Ribavirin und HAART zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Patienten, die mit HIV-1 und HCV coinfiziert sind. Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge an pegyliertem Interferon- α in Verbindung mit einer therapeutisch wirksamen Menge Ribavirin und einer therapeutisch wirksamen Menge HAART und einer therapeutisch wirksamen Menge eines CCR5-Antagonisten, der durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird:



oder ein pharmazeutisches Salz einer Verbindung der Formel I oder II oder III oder IV, die ausreichen, um die

HIV-1-RNA- und HCV-RNA-Plasmakonzentrationen herabzusetzen, worin X, R und R¹ bis R¹⁶ wie in Formel I definiert sind; und worin X, X^a und R¹ bis R¹⁶ wie in Formel II(1) und II(2) definiert sind, und worin R und R¹ bis R¹⁷ wie in Formel III definiert sind; und worin R^a und R¹ bis R¹⁷ wie in Formel IV definiert sind.

[0023] Die vorliegende Erfindung liefert auch die Verwendung von pegyliertem Interferon- α , HAART und einem CCR5-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von pädiatrischen Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind. Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge an pegyliertem Interferon- α in Verbindung mit einer therapeutisch wirksamen Menge HAART und einer therapeutisch wirksamen Menge eines CCR5-Antagonisten, der durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird:



oder eines pharmazeutischen Salzes der Verbindungen I oder II oder III oder IV, die ausreichen, um die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen herabzusetzen, worin X, R und R¹ bis R¹⁶ wie in I definiert sind, und worin X^a, R^a und R¹ bis R¹⁶ wie in II(1) und II(2) definiert sind, worin R und R¹ bis R¹⁷ wie in Formel III definiert sind, und worin R^a und R¹ bis R¹⁷ wie in Formel IV definiert sind.

Detaillierte Beschreibung

[0024] Die folgenden Begriffe werden hier wie nachfolgend definiert verwendet, wenn nicht anders angegeben:

Alkyl (einschließlich der Alkylanteile von Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino) steht für geradkettige und verzweigte Kohlenstoffketten und enthält ein bis sechs Kohlenstoffatome.

[0025] Alkenyl steht für C₂-C₆-Kohlenstoffketten mit einer oder zwei ungesättigten Bindungen, mit der Maßgabe, dass keine zwei ungesättigten Bindungen benachbart sind.

[0026] Substituiertes Phenyl bedeutet, dass die Phenylgruppe an jeder verfügbaren Position des Phenylrings substituiert sein kann.

[0027] Acyl bedeutet einen Rest einer Carbonsäure mit der Formel Alkyl-C(O)-, Aryl-C(O)-, Aralkyl-C(O)-, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-C(O)-, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl-C(O)- und Heteroaryl-C(O)-, wobei Alkyl und Heteroaryl wie hier definiert sind, Aryl R¹²-Phenyl oder R¹²-Naphthyl ist, und Aralkyl Aryl-(C₁-C₆)-alkyl ist, worin Aryl wie oben definiert ist.

[0028] Heteroaryl steht für cyclische aromatische Gruppen mit 5 oder 6 Atomen oder bicyclische Gruppen mit 11 bis 12 Atomen mit einem oder zwei Heteroatomen, die unabhängig ausgewählt sind aus O, S oder N, wobei das Heteroatom/die Heteroatome eine carbocyclische Ringstruktur unterbricht/unterbrechen und eine ausreichende Anzahl delocalisierter π -Elektronen hat/haben, um aromatischen Charakter zu liefern. Für sechsgliedrige Heteroarylringe können Kohlenstoffatome mit R⁷, R⁸ oder R⁹-Gruppen substituiert sein. Stickstoffatome können ein N-Oxid bilden. Es kommen alle Regioisomere in Frage, z. B. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl. Ty-

pische 6-gliedrige Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und deren N-Oxide. Für fünfgliedrige Heteroarylringe können Kohlenstoffatome mit R¹⁰- oder R¹¹-Gruppen substituiert sein. Typische fünfgliedrige Heteroarylringe sind Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Isoxazolyl. Fünfgliedrige Ringe mit einem Heteroatom können über die 2- oder 3-Position verbunden sein, fünfgliedrige Ringe mit zwei Heteroatomen sind vorzugsweise über die 4-Position verbunden. Bicyclische Gruppen sind in der Regel benzokondensierte Ringsysteme, die von den oben genannten Heteroarylgruppen abgeleitet sind, z. B. Chinolyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Benzofuranlyl, Benzothienyl und Indolyl.

[0029] Bevorzugte Substitutionspunkte für sechsgliedrige Heteroarylringe an R² sind oben beschrieben. Wenn R² eine fünfgliedrige Heteroarylgruppe ist, sind die R¹⁰- und R¹¹-Substituenten vorzugsweise an Kohlenstoffringglieder neben dem Kohlenstoff gebunden, das den Ring an den Rest des Moleküls bindet, und R¹¹ ist vorzugsweise Alkyl, falls jedoch ein Heteroatom neben dem Kohlenstoff ist, das den Ring an den Rest des Moleküls bindet (d. h. wie in 2-Pyrrolyl), ist R¹⁰ vorzugsweise an ein Kohlenstoffringglied neben dem Kohlenstoff gebunden, das den Ring an den Rest des Moleküls bindet.

[0030] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0031] Fluor-(C₁-C₆)-alkyl steht für eine gerade oder verzweigte Alkylkette, die durch 1 bis 5 Fluoratome substituiert ist, die an dasselbe oder verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sein können, z. B. -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, F₃CCH₂- und CF₂CF₃.

[0032] Das vorliegende Verfahren zur Behandlung von Patienten mit HIV-1-Infektionen beinhaltet das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge an pegyliertem Interferon-α und einer therapeutisch wirksamen Menge einer CCR5-Antagonistverbindung, die durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird, als Kombinationstherapie oder zusammen mit einer therapeutisch wirksamen Menge von mindestens einem von Ribavirin, Interleukin-2 ("IL-2"), Interleukin-12 ("IL-12") und Pentafusid allein oder in Kombination mit einer Anti-HIV-1-Therapie, insbesondere HAART gemäß guter klinischer Praxis zur Minimierung der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen. Siehe beispielsweise A-M. Vandamme et al., in *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 9:187–203 (1998) und "Drugs for HIV Infection" in *The Medical Letter* Band 39 (Ausgabe 1015) 5. Dezember 1997, Seiten 111–116. In einem bevorzugten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Kombination aus einem pegylierten Interferon-α und einem CCR5-Antagonisten der Formeln I bis IV einem Patienten, der mit HIV-1 infiziert oder mit HIV-1 und HCV coinfiziert ist, zusammen mit Ribavirin und HAART verabreicht. Es ist ein spezielles Merkmal der vorliegenden Erfindung, dass jedes von pegyliertem Interferon-α, den CCR5-Antagonisten der Formel I bis IV und den Komponenten von HAART einen anderen Wirkmechanismus bei der Behandlung von HIV-1 hat.

[0033] Es ist ein weiteres spezielles Merkmal der vorliegenden Erfindung, dass das pegylierte Interferon-α und die CCR5-Antagonisten der Formeln I bis IV nicht zu Kreuzresistenz miteinander oder mit den Komponenten von HAART führen. Die Initiierung der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Kombination eines pegylierten Interferon-α, Ribavirin und einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und HAART kann erfindungsgemäß vor, nach oder gleichzeitig mit der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Kombination aus einem pegylierten Interferon-α und einer CCR5-Antagonistverbindung erfolgen, die durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beinhaltet das Verfahren zur Behandlung von Patienten mit HIV-1-Infektionen zwei Behandlungszeiträume. In einem ersten Behandlungszeitraum wird eine Kombination einer therapeutisch wirksamen Menge an pegyliertem Interferon-α und einer durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung für einen ersten Behandlungszeitraum verabreicht, der ausreicht, um die HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen herabzusetzen, vorzugsweise um eine Zehnerpotenz, insbesondere um mindestens zwei Zehnerpotenzen, d. h. mindestens 10² unter der anfänglichen HIV-1-RNA-Plasmakonzentration. In dem zweiten Behandlungszeitraum beinhaltet das Verfahren die Fortsetzung der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Kombination aus pegyliertem Interferon-α zusammen mit einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und einer therapeutisch wirksamen Menge HAART gemäß guter klinischer Praxis zur Minimierung der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen. A-M. Vandamme et al., *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 9:187–203 (1998) offenbart aktuelle klinische Behandlungen von HIV-1-Infektionen einschließlich des Behandlungsbeginns mit der Arzneimittelkombinationstherapie und der Art der zu kombinierenden Arzneimittel. Die Dreifacharzneimitteltherapie kann zwei NRTIs und ein PI einschließen, bei der Auswahl der genauen HAART für jeden Patienten müssen jedoch viele Punkte berücksichtigt werden. Siehe beispielsweise Tabellen 1 und 2 sowie Figur 2 in A-M. Vandamme et al., bereits genannt.

[0034] Die Begriffe "CCR5-Antagonistverbindung" und "CCR5-Antagonisten" bedeuten hier jegliche Verbindung, die die Wechselwirkung zwischen dem viralen Rezeptor CCR5 und HIV-1 stört, um den Eintritt von HIV-1 in die Zelle zu blockieren. Assays, z. B. der CCR5-Membranbindungsassay, der HIV-1-Eintritts- und der HIV-1-Eintrittsreplikationsassay werden hier unter anderem nachfolgend präsentiert, um eine Verbindung als CCR5-Antagonist zu identifizieren und ihre CVCR5-Antagonistaktivität zu bestimmen.

[0035] Der Begriff "Patienten mit HIV-1-Infektion" bedeutet hier jeder Patient einschließlich eines pädiatrischen Patienten mit HIV-1-Infektion und schließt nicht behandlungserfahrene Patienten und behandlungserfahrene Patienten ein, die mit dem HIV-1- und dem Hepatitis-C-Virus ("HCV") coinfiziert sind.

[0036] Der Begriff "pädiatrischer Patient" bedeutet hier einen Patienten mit einem Alter unter 17 und schließt normalerweise jene von Geburt bis zum Alter von 16 Jahren ein.

[0037] Der Begriff "nicht behandlungserfahrene Patienten" bedeutet hier Patienten mit HIV oder Coinfektion mit HIV-1 und HCV, die niemals mit irgendwelchen anti-retroviralen Arzneimitteln, z. B. NRTI, NNRTI, PI, oder irgendwelchem Interferon behandelt worden sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Interferon- α oder pegyliertem Interferon- α .

[0038] Der Begriff "behandlungserfahrene Patienten" bedeutet hier jene Patienten mit HIV-1 oder Coinfektion mit HIV-1 und HCV, die mit irgendeiner Form von Anti-HIV-Therapie begonnen haben einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf HAART, oder irgendeiner Form von Anti-HCV-Therapie, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Interferon- α , pegyliertem Interferon- α oder Ribavirin.

[0039] Der Begriff "Patienten mit Hepatitis C Infektionen" bedeutet hier jegliche Patienten einschließlich eines pädiatrischen Patienten mit Hepatitis C und schließen nicht behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C Infektionen und behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C Infektionen sowie jene pädiatrische, nicht behandlungserfahrene und behandlungserfahrene Patienten mit chronischen Hepatitis C Infektionen ein.

[0040] Jene Patienten mit Hepatitis C schließen jene ein, die mit mehreren HCV-Genotypen einschließlich Typ 1 infiziert sind, sowie jene, die mit z. B. HCV-Genotypen 2, 3, 4, 5 und/oder 6 und anderen möglichen HCV-Genotypen infiziert sind.

[0041] Der Begriff "nicht behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C Infektionen" bedeutet hier Patienten mit Hepatitis C, die niemals mit Ribavirin oder jeglichem Interferon behandelt worden sind, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Interferon- α oder pegyliertem Interferon- α .

[0042] Der Begriff "behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C Infektionen" bedeutet hier Patienten mit Hepatitis C, die mit Ribavirin oder irgendwelchem Interferon behandelt worden sind, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Interferon- α oder pegyliertem Interferon- α , einschließlich Rezidive und nicht ansprechende Patienten.

[0043] Der Begriff "Rezidive" bedeutet hier behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C, die nach anfänglicher Reaktion auf vorhergehende Behandlung mit Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin ein Rezidiv erlitten haben.

[0044] Der Begriff "nicht ansprechende Patienten" bedeutet hier behandlungserfahrene Patienten mit Hepatitis C, die auf vorhergehende Behandlung mit irgendwelchem Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen haben.

[0045] Wenn das verabreichte pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon α -2b ist, ist die therapeutisch wirksame Menge an pegyliertem Interferon α -2b, die während der erfindungsgemäßen Behandlung einschließlich der ersten und zweiten Behandlungszeiträume verabreicht wird, im Bereich von etwa 0,1 bis 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht pro Woche in Einzel- oder unterteilten Dosen, vorzugsweise ein Mal wöchentlich (QW) oder zwei Mal wöchentlich (BIW), vorzugsweise im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche (QW) oder im Bereich von etwa 0,05 bis etwa 4,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht zwei Mal pro Woche (BIW), oder im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht pro Woche, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche (QW) oder im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht zwei Mal pro Wo-

che, oder liegt im Bereich von etwa 0,75 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht pro Woche, am meisten bevorzugt im Bereich von etwa 0,75 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche, oder etwa 0,375 bis etwa 0,75 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht zwei Mal pro Woche.

[0046] Wenn das pädiatrischen Patienten verabreichte pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon α -2b ist, ist die therapeutisch wirksame Menge an pegyliertem Interferon α -2b, die während der erfindungsgemäßen Behandlung einschließlich der ersten und zweiten Behandlungszeitraum verabreicht wird, im Bereich von etwa 0,1 bis 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht pro Woche in Einzel- oder unterteilten Dosen, vorzugsweise ein Mal wöchentlich (QW) oder zwei Mal wöchentlich (BIW), insbesondere etwa 0,1 bis etwa 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche (QW) oder etwa 0,05 bis etwa 4,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, in Einzel- oder unterteilten Dosen vorzugsweise ein Mal pro Woche (QW) oder zwei Mal pro Woche (BIW), insbesondere etwa 0,05 bis etwa 4,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche, oder vorzugsweise etwa 0,75 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht in Einzel- oder unterteilten Dosen vorzugsweise ein Mal pro Woche (QW) oder zwei Mal pro Woche (BIW), insbesondere etwa 0,75 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche, oder etwa 0,375 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht zwei Mal pro Woche, und am meisten bevorzugt etwa 2,25 bis etwa 2,6 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht ein Mal pro Woche, oder etwa 1,1 bis etwa 1,3 Mikrogramm pro Kilogramm pegyliertem Interferon α -2b, verabreicht zwei Mal pro Woche (BIW).

[0047] Wenn das verabreichte pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon- α -2a ist, ist die therapeutisch wirksame Menge an pegyliertem Interferon α -2a, die während der erfindungsgemäßen Behandlung einschließlich der ersten und zweiten Behandlungszeiträume verabreicht wird, im Bereich von etwa 50 Mikrogramm bis etwa 500 Mikrogramm pro Woche, vorzugsweise etwa 150 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche oder vorzugsweise etwa 180 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche oder vorzugsweise etwa 150 Mikrogramm bis etwa 180 Mikrogramm pro Woche oder am meisten bevorzugt etwa 180 Mikrogramm pro Woche oder alternativ liegt die wirksame Menge im Bereich von 50 Mikrogramm bis etwa 500 Mikrogramm ein Mal pro Woche ("QW"), vorzugsweise etwa 150 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm QW oder vorzugsweise etwa 180 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm QW oder vorzugsweise etwa 150 Mikrogramm bis etwa 180 Mikrogramm QW oder am meisten bevorzugt etwa 180 Mikrogramm QW, oder alternativ liegt die wirksame Menge im Bereich von etwa 25 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm zwei Mal pro Woche ("BIW"), vorzugsweise etwa 75 Mikrogramm bis etwa 125 Mikrogramm BIW, vorzugsweise etwa 75 Mikrogramm bis etwa 125 Mikrogramm BIW oder vorzugsweise etwa 75 Mikrogramm bis etwa 90 Mikrogramm BIW oder am meisten bevorzugt etwa 90 Mikrogramm BIW.

[0048] Wenn das einem pädiatrischen Patienten verabreichte pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon α -2a ist, ist die therapeutisch wirksame Menge an pegyliertem Interferon α -2a, die während der Behandlung erfindungsgemäß einschließlich des ersten Behandlungszeitraums verabreicht wird, im Bereich von etwa 50 Mikrogramm bis etwa 500 Mikrogramm ein Mal pro Woche ("QW"), vorzugsweise etwa 300 Mikrogramm bis etwa 375 Mikrogramm QW, oder die einem pädiatrischen Patienten verabreichte therapeutisch wirksame Menge an pegyliertem Interferon α -2a ist im Bereich von etwa 50 Mikrogramm bis etwa 250 Mikrogramm zwei Mal pro Woche, vorzugsweise etwa 150 Mikrogramm bis etwa 190 Mikrogramm ein Mal pro Woche.

[0049] Ribavirin wird dem Patienten zusammen mit pegyliertem Interferon- α verabreicht, das heißt vor, nach oder gleichzeitig mit der Verabreichung von pegyliertem Interferon- α . Die Dosis an pegyliertem Interferon- α wird vorzugsweise während des selben Zeitraums verabreicht, in dem der Patient Ribavirindosen erhält. Die gleichzeitig mit dem pegylierten Interferon- α verabreichte Menge an Ribavirin ist etwa 400 bis etwa 1600 mg pro Tag, vorzugsweise etwa 600 bis etwa 1200 mg/Tag oder etwa 800 bis 1200 mg/Tag und am meisten bevorzugt etwa 1000 bis etwa 1200 mg/kg pro Tag. Die Dosis an pegyliertem Interferon- α wird dem pädiatrischen Patienten vorzugsweise auch während des selben Zeitraums verabreicht, in dem der Patient Ribavirindosen erhält. Die dem pädiatrischen Patienten gleichzeitig mit dem pegylierten Interferon- α verabreichte Ribavirinmenge ist etwa 8 bis etwa 15 mg pro Kilogramm pro Tag, vorzugsweise etwa 8, 12 oder 15 mg pro Kilogramm pro Tag in unterteilten Dosen.

[0050] Pegylierte Interferon- α -Formulierungen sind bei oraler Verabreichung nicht wirksam, so dass das bevorzugte Verabreichungsverfahren des pegylierten Interferon- α parenteral ist, vorzugsweise durch subkutane, i.v.- oder i.m.-Injektion. Ribavirin kann oral in Kapsel-, Tabletten- oder flüssiger Form zusammen mit der parenteralen Verabreichung von pegyliertem Interferon- α verabreicht werden. Natürlich kommen andere Verab-

reichungstypen beider Medikamente in Frage, wenn sie verfügbar werden, wie durch Nasenspray, transdermal, durch Zäpfchen, durch Dosierformen mit verzögerter Freisetzung oder durch pulmonare Inhalation. Es funktioniert jegliche Verabreichungsform, so lange die richtigen Dosen abgegeben werden, ohne den aktiven Bestandteil zu zerstören.

[0051] Der Begriff "Nukleosid- und Nukleotid-reverse-Transkriptase-Inhibitoren" ("NTRI"s) bedeutet hier Nukleoside und Nukleotide und Analoga davon, die die Aktivität der HIV-1-reversen Transkriptase inhibieren, des Enzyms, das die Umwandlung von viraler genomischer HIV-1-RNA in provirale HIV-1-DNA katalysiert.

[0052] Zu typischen geeigneten NRTIs gehören Zidovudin (AZT), erhältlich unter dem Handelsnamen RETROVIR von Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709, USA; Didanosin (ddI), erhältlich unter dem Handelsnamen VIDEX von Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, USA; Zalcitabin (ddC), erhältlich unter dem Handelsnamen HIVID von Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110, USA; Stavudin (d4T), erhältlich unter dem Handelsnamen ZERIT von Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, USA; Lamivudin (3TC), erhältlich unter dem Handelsnamen EPIVIR von GlaxoWellcome Research Triangle, NC 27709, USA; Abacavir (1592U89), offenbart in WO 96/30025 und erhältlich unter dem Handelsnamen ZIAGEN von Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709, USA; Adefovir-dipivoxil [Bis(POM)-PMEA], erhältlich unter dem Handelsnamen PREVON von Gilead Sciences, Foster City, CA 94404, USA; Lobucavir (BMS-180194), ein Nukleoside-reverse-Transkriptase-Inhibitor, offenbart in EP-A-0 358 154 und EP-A-0 736 533 und in Entwicklung von Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543, USA; BCH-10652, ein reverse-Transkriptase-Inhibitor (in Form einer racemischen Mischung von BCH-10618 und BCH-10619) in Entwicklung von Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Kanada; Emitricitabin [(-)-FTC] in Lizenz von Emory University unter Emory Univ. US-A-5 814 639 und in Entwicklung durch Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; β -L FD4 (auch als β -L-D4C bezeichnet und β -L-2',3'-Dideoxy-5-fluorocytiden genannt), in Lizenz von Yale University an Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511, USA; und DAPD, das Purinenukleosid, (-)- β -D-2,6,-Diaminopurindioxolan, offenbart in EP-A-0 656 778 und lizenziert von Emory University und der University of Georgia an Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707, USA; und Lodenosin (FddA), 9-(2,3-Dideoxy-2-fluor-b-D-threo-pentofuranosyl)adenin, ein säurestabiler reverse-Transkriptase-Inhibitor auf Purinbasis, gefunden vom NIH und in Entwicklung durch U. S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA. 19428, USA.

[0053] Der Begriff "Nicht-Nukleosid-reverse-Transkriptase-Inhibitoren" ("NNRTI"s) bedeutet hier Nicht-Nukleoside, die die Aktivität der HIV-1-reverse Transkriptase inhibieren.

[0054] Zu typischen geeigneten Nicht-Nukleosid-reverse Transkriptase-Inhibitoren gehören Nevirapin (BI-RG-587), erhältlich unter dem Handelsnamen VIRAMUNE von Boehringer Ingelheim, dem Hersteller für Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216, USA; Delaviradin (BHAP, U-90152), erhältlich unter dem Handelsnamen RESCRIPTOR von Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807, USA; Efavirenz (DMP-266), ein Benzoxazin-2-on, offenbart in WO 94/03440 und erhältlich unter dem Handelsnamen SUSTIVA von DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723, USA; DuPont 961 und DuPont 083, ebenfalls in Entwicklung von DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723, USA; PNU-142721, ein Furopyridinethiopyrimidin in Entwicklung durch Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807; Capravirin (zuvor AG-1549 oder Shionogi Nr. S-1153); 5-(3,5-Dichlorophenyl)-thio-4-isopropyl-1-(4-pyridyl)methyl-1H-imidazol-2-ylmethylcarbonat, offenbart in WO 96/10019 und in klinischer Entwicklung durch Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020, USA; MKC-442 1-(Ethoxymethyl)-5-(1-methylethyl)-6-(phenylmethyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidinon, gefunden von Mitsubishi Chemical Co. und in Entwicklung durch Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707, USA; und (+)-Calanolid A (NSC-675451) und B-Coumarinderivate, offenbart in NIH US-A-5 489 697, lizenziert an Med Chem Research, das (+)-Calanolid A mit Vita-Invest als oral verabreichbares Produkt mitentwickelt.

[0055] Der Begriff "Proteaseinhibitor" ("PI") bedeutet hier Inhibitoren der HIV-1-Protease, eines Enzyms, das für die proteolytische Spaltung viraler Polyproteinvorläufer (z. B. viraler GAG- und GAG-Pol-Polypeptide) in die individuellen funktionellen Proteine erforderlich ist, die bei infektiöser HIV-1 gefunden werden. HIV-Proteaseinhibitoren schließen Verbindungen mit einer peptidomimetischen Struktur, hohem Molekulargewicht (7600 Dalton) und vorwiegendem Peptidcharakter, z. B. CRIVAN (erhältlich von Merck) sowie Nicht-Peptid-Proteaseinhibitoren ein, z. B. VIRACEPT (erhältlich von Agouron).

[0056] Zu typischen Proteaseinhibitoren gehören Saquinavir (Ro 31-8959), erhältlich in Hartgelkapseln unter dem Handelsnamen INVIRASE und als Weichgelkapseln unter dem Handelsnamen FORTOBASE von Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199, USA; Ritonavir (ABT-538), erhältlich unter dem Handelsnamen NORVIR von Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA; Indinavir (MK-639), erhältlich unter dem Han-

delsnamen CRIXIVAN von Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004, USA; MK-994, in Entwicklung durch Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004, USA; Nelfinavir (AG-1343), erhältlich unter dem Handelsnamen VIRACEPT von Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla, CA 92037-1020, USA; Ag 1776 in Entwicklung durch Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla, CA 92037-1020, USA; Amprenavir (141W94), ein Nicht-Peptid-Proteaseinhibitor, Handelsname AGENERASE, in Entwicklung durch Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 und erhältlich von Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC in einem erweiterten Zugangsprogramm; Lasinavir (BMS-234475), erhältlich von Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 (ursprünglich gefunden von Novartis, Basel, Schweiz) (CGP-61755); DMP-450, ein cyclischer Harnstoff, gefunden von Dupont und in Entwicklung durch Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322632, PD 178390 in Entwicklung durch Pake-Davis, Morris Plains, NJ 07050, USA; ein Azapeptid in Entwicklung von Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 als HIV-1-PI der zweiten Generation und ABT-378 in Entwicklung durch Abbott, Abbott Park, IL 60064; and AG-1549, ein oral wirksames Imidazolcarbamat, gefunden von Shionogi (Shionogi Nr. S-1153) und in Entwicklung durch Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020, USA.

[0057] Der Begriff "Anti-HIV-Therapie" bedeutet hier jegliches Anti-HIV-1-Arzneimittel, das sich als brauchbar zur Behandlung von HIV-1-Infektionen des Menschen allein oder als Teil von Arzneimittelkombinationstherapien herausgestellt hat, insbesondere von Dreifach- und Vierfachkombinationstherapien, die als HAART bezeichnet werden.

[0058] Zu typischen geeigneten Anti-HIV-1-Therapien gehören Arzneimittelkombinationstherapien wie (i) mindestens drei Anti-HIV-1-Arzneimittel ausgewählt aus zwei NRTIs, einem PI, einem zweiten PI und einem NNRTI, und (ii) mindestens zwei Anti-HIV-1-Arzneimitteln ausgewählt aus NNRTIs und PIs, siehe die folgenden Tabellen I, II und III, sie sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0059] Zu typischen geeigneten HAART-Arzneimittelkombinationstherapien gehören (a) Dreifachkombinationstherapien wie zwei NRTIs und ein PI oder (b) zwei NRTIs und ein NNRTI; und (c) Vierfachkombinationstherapien wie zwei NRTIs, ein PI und ein zweiter PI oder ein NNRTI. Bei nicht behandelungserfahrenen Patienten ist es bevorzugt, die Anti-HIV-1-Behandlung mit der Dreifachkombinationstherapie zu beginnen, die Verwendung von zwei NRTIs und einem PI ist bevorzugt, wenn es keine Intoleranz gegenüber PIs gibt. Die Arzneimittel-Compliance ist wesentlich. Die CD4⁺- und HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen sollten alle 3 bis 6 Monate überwacht werden. Wenn die Viruslast ein Plateau erreicht, kann ein viertes Arzneimittel, z. B. ein PI oder ein NNRTI, zugefügt werden. Siehe die folgende Tabelle A.

Tabelle A

Anti-HIV-1-Mehrfachwirkstoffkombinationstherapien

A. Dreifachkombinationstherapien

1. Zwei NRTIs(Eines der folgenden: Zidovudin + Lamivudin; Zidovudin + Didanosin; Stavudin + Lamivudin; Stavudin + Didanosin; Zidovudin + Zalcitabin; Siehe auch Tabelle I.) + ein PI(Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir-Weichgelkapseln. Ritonavir wird wegen problematischer Nebenwirkungen weniger oft eingesetzt. Die alte Formulierung von Saquinavir wurde wegen ihrer schlechten Bioverfügbarkeit und begrenzten Wirksamkeit seltener verwendet, die neue Saquinavirformulierung sollte jedoch wirksamer sein. Siehe auch Tabelle III.)

2. Zwei NRTIs(Eines der folgenden: Zidovudin + Lamivudin; Zidovudin + Didanosin; Stavudin + Lamivudin; Stavudin + Didanosin; Zidovudin + Zalcitabin; Siehe auch Tabelle I.) + ein NNRTI(Nevirapin oder Delavirdin. Siehe auch Tabelle II)

B. Vierfachkombinationstherapien⁴(Siehe A-M. Vandamme et al. Antiviral Chemistry + Chemotherapy 9:187 auf Seiten 193–197 und Figuren 1 + 2.)

Zwei NRTIs + ein PI + ein zweiter PI oder ein NNRTI

C. Alternativen:⁵(Alternative Schemata sind für Patienten, die wegen Compliance-Problemen oder Toxizität nicht in der Lage sind, ein empfohlenes Schema einzuhalten, und für diejenigen, bei denen ein empfohlenes Schema versagt oder die ein Rezidiv erleiden. Doppelnukleosidkombinationen können bei vielen Patienten zu HICV-Resistenz und klinischem Versagen führen.)

Zwei NTRI(Eines der folgenden: Zidovudin + Lamivudin; Zidovudin + Didanosin; Stavudin + Lamivudin; Stavudin + Didanosin; Zidovudin + Zalcitabin; Siehe auch Tabelle I.) + ein PI + ein zweiter PI oder ein NNRTI

din + Didanosin; Zidovudin + Zalcitabin; Siehe auch Tabelle I.)

Ein NTRI(Alternative Schemata sind für Patienten, die wegen Compliance-Problemen oder Toxizität nicht in der Lage sind, ein empfohlenes Schema einzuhalten, und für diejenigen, bei denen ein empfohlenes Schema versagt oder die ein Rezidiv erleiden. Doppelnukleosidkombinationen können bei vielen Patienten zu HICV-Resistenz und klinischem Versagen führen.) + ein PI(Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir-Weichgelkapseln. Ritonavir wird wegen. problematischer Nebenwirkungen weniger oft eingesetzt. Die alte Formulierung von Saquinavir wurde wegen ihrer schlechten Bioverfügbarkeit und begrenzten Wirksamkeit seltener verwendet, die neue Saquinavirformulierung sollte jedoch wirksamer sein. Siehe auch Tabelle III.)

Zwei PIs(Die meisten Daten wurden mit Saquinavir und Ritonavir (jeweils 400 mg bid) erhalten. Siehe auch Tabelle III) ± ein NRTI(Zidovudin, Stavudin oder Didanosin. Siehe auch Tabelle I.) oder NNRTI(Nevirapin oder Delavirdin. Siehe auch Tabelle II)

Ein PI(Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir-Weichgelkapseln. Ritonavir wird wegen. problematischer Nebenwirkungen weniger oft eingesetzt. Die alte Formulierung von Saquinavir wurde wegen ihrer schlechten Bioverfügbarkeit und begrenzten Wirksamkeit seltener verwendet, die neue Saquinavirformulierung sollte jedoch wirksamer sein. Siehe auch Tabelle III.) + ein NRTI(Zidovudin, Stavudin oder Didanosin. Siehe auch Tabelle I.)+ ein NNRTI(Nevirapin oder Delavirdin. Siehe auch Tabelle II)

[0060] Andere Anti-HIV-1-Wirkstoffe, die zur Verabreichung zusammen mit pegyliertem Interferon- α brauchbar sind, schließen Hydroxyharnstoff, Ribavirin, IL-2 und IL-12 und Yisum Projekt Nr. 11607 ein. Diese oben aufgeführten Anti-HIV-1-Wirkstoffe können auch zusammen mit pegyliertem Interferon- α zusammen mit jeglicher Anti-HIV-1-Arzneimitteltherapie verabreicht werden, insbesondere den Dreifach- und Vierfacharzneimittelkombinationen, die als HAART bezeichnet werden.

[0061] Hydroxyharnstoff (Droxia) ist ein Ribonukleosidtriphosphatreduktaseinhibitor, des Enzyms, das an der Aktivierung von T-Zellen beteiligt ist. Der am NCI gefundene Hydroxyharnstoff wird von Bristol-Myers Squibb entwickelt. Es wurde in vorklinischen Studien gezeigt, dass er eine synergistische Wirkung auf die Aktivität von Didanosin hatte, und wurde mit Stavudin untersucht.

[0062] Yisum Projekt Nr. 11607, ein synthetisches Protein auf Basis des HIV-1-Vif-Proteins, ist in vorklinischer Entwicklung durch Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel.

[0063] IL-2 ist in Ajinomoto EP-A-0 142 268, Takeda EP-A-0 176 299 und Chiron US-RE-33653, US-A-4 530 787, US-A-4 569 790, US-A-4 604 377, US-A-4 748 234, US-A-4 752 585 offenbart, und US-A-4 949 314 ist unter dem Handelsnamen PROLEUKIN (Aldesleukin) von Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997, USA, als lyophilisiertes Pulver zur i.v.-Infusion oder s.c.-Verabreichung nach Wiederauflösen und Verdünnen mit Wasser erhältlich, Dosen von etwa 1 bis etwa 20 Millionen internationalen Einheiten (IU)/Tag, sc ist bevorzugt; eine Dosis von etwa 15 Millionen IU/Tag sc ist besonders bevorzugt.

[0064] IL-12 ist in WO 96/25171 offenbart und erhältlich von Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199, USA, und American Home Products, Madison, NJ 07940, USA; eine Dosis von etwa 0,5 Mikrogramm/kg/Tag bis etwa 10 Mikrogramm/kg/Tag sc.

[0065] Pentafusid (DP-178, T-20), ein synthetisches Peptid aus 36 Aminosäuren, offenbart in US-A-5 464 933, in Lizenz von Duke University an Trimeris, das Pentafusid in Zusammenarbeit mit der Duke University entwickelt; Pentafusid wirkt durch Inhibierung der Verschmelzung (Fusion) von HIV-1 mit Zielmembranen. Pentafusid (3–100 mg/Tag) wird als kontinuierliche sc-Infusion oder Injektion zusammen mit Efavirenz und 2 PIs HIV-1-positiven Patienten gegeben, die auf eine Dreifachkombination nicht ansprechen; die Verwendung von 100 mg/Tag ist bevorzugt. Ein Fusionsinhibitor der zweiten Generation, T-1249 (39aa), wird von Trimeris entwickelt. Andere in der Entwicklung befindliche Inhibitoren schließen CXCR4, AM03100 und INTERGRASE von Merck & Co ein.

[0066] Ribavirin, 1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid, erhältlich von ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, USA, ist im Merck Index, Verbindung Nr. 8199, 11. Auflage beschrieben. Seine Herstellung und Formulierung sind in US-A-4 211 771 beschrieben.

[0067] Das pegylierte Interferon α , PEG₁₂₀₀₀-IFN- α -2b (erhältlich von Schering-Plough Research Institut, Kenilworth, NJ, USA) erhöhte die in vitro Anti-HIV-1-Aktivität von Ribavirin. Die Kombination von PEG₁₂₀₀₀-IFN- α -2b und Ribavirin inhibierte die HIV-Replikation in vitro unter Verwendung von Phytohämagglutinin ("PHA"-P)-aktivierten peripheren mononuklearen Blutzellen ("PBMCs") in Dosen, die bei Tieren und Mensch beobachteten Plasmakonzentrationen entsprechen. Gesunde PBMCs wurden von einer Leukozyten-

und Thrombozytenschicht (Buffy-Coat) eines HIV-seronegativen Blutspenders durch Ficoll-Hypaque Dichtegradientenzentrifugation abgetrennt. PBMCs wurden mit 1 µg/ml Phytohämagglutinin (PHA-P) zwei Tage in Zellkulturmedium A: RPMI 1640, ergänzt mit 10 % wärmeinaktiviertem (+56°C, 45 Minuten) fetalen Kalbplasma (FCS), 2 mM L-Glutamin und einer Mischung aus drei Antibiotika (Penicillin, Streptomycin, Neomycin; PSN) aktiviert. Nach diesen zwei Tagen wurden die Zellen gewaschen und mit einer Million Zellen pro Milliliter in Zellkulturmedium B: Zellkulturmedium A, ergänzt mit 20 IU/ml rekombinantem Humaninterleukin-2, kultiviert. Die Zellen wurden bei +37°C in einer angefeuchteten 5 % CO₂-Luft-Atmosphäre gehalten. Die Experimente wurden zwei Mal mit Zellen anderer Blutspender wiederholt. Insgesamt wurden drei unabhängige Experimente durchgeführt.

[0068] PBMCs wurden mit 1000 50 % Gewebekulturinfektionsdosen (TCID₅₀) des Referenz-HIV-1-LAI-Stammes [F. Barre-Sinoussi, Science, 1983, 220, 868 bis 871] infiziert. Dieser Stamm wurde mit PHA-P-aktivierten mononuklearen Nabelblutzellen (UBMC) amplifiziert. Das Virenvorratsmaterial wurde dann an PHA-P-aktivierten PBMC durch Endpunktverdünnung titriert. Mit der Karber'schen Formel [Arch. Exp. Path. Pharmac., 1931, 162, 126-133] wurde dann die TCID₅₀ berechnet.

[0069] PEG₁₂₀₀₀-IFN-α-2b und Ribavirin allein und in Kombination, und als Kontrolle verwendetes AZT wurden 24 Stunden vor der HIV-1-Infektion verabreicht und die gesamte Zeit in der gesamten Kultur gehalten. Es wurden drei Dosen PEG₁₂₀₀₀-IFN-α-2b und Ribavirin verwendet.

[0070] In jede Vertiefung der 96-Mulden-Mikroplatten wurden 200 000 PHA-P-aktivierte PBMCs gegeben. Die Zellen wurden 24 Stunden vor der Infektion mit dem Referenz-HIV-1-LAI-Stamm vorbehandelt. Zwei Mal wöchentlich wurden Zellüberstände gesammelt und Arzneimittel und Medium erneuert. Am 7. Tag wurde die RT-Aktivität in den Zellüberständen ermittelt, und potentielle cytotoxische Effekte von Arzneimitteln und Arzneimittelkombinationen wurden durch Untersuchung mit dem Mikroskop bewertet.

[0071] Die virale Replikation wurde gemessen, indem die reverse-Transkriptase- ("RT")-Aktivität in Zellüberständen mit dem Retro-Sys[®]-Kit gemäß den Empfehlungen des Herstellers ermittelt wurde (Innovagen, Lund, Schweden).

[0072] Effektive Dosen wurden unter Verwendung kumulativer RT-Aktivitäten mit Chou J. und TC. Mikrocomputer-Software berechnet.

[0073] Die kombinierten Effekte wurden entweder mit dem Kombinationsindex (CI) [Chou & Talalay, 1984] mit J und TC Chou Mikrocomputer-Software oder dem fraktionierten inhibitorischen Konzentrations- (fractionary inhibitory concentration; FIC)-Index [Antimicrob. Agents. Chemother., 1987, 31, 1613-1617] analysiert. Wenn der CI- oder FIC-Index gleich 1 ist, ist die Kombination additiv. Wenn er unter 1,0 liegt, ist die Kombination synergistisch, und wenn er über 1,0 liegt, wird die Kombination als antagonistisch angesehen.

[0074] PEG₁₂₀₀₀-IFN-α-2b sowie die Kombination von PEG₁₂₀₀₀-IFN-α-2b und Ribavirin inhibierten die HIV-Replikation in Dosen, die Plasmakonzentrationen entsprechen, die bei Mäusen und HIV-1-infizierten Patienten gemessen wurden [BE. Gilbert, et al. Antimicrob. Agents Chemother., 1988, 32, 117-121; E. Connor et al., Antimicrob. Agents Chemother., 1993, 37, 537-539].

[0075] Diese oben aufgeführten Anti-HIV-1-Arzneimittel können auch zusammen mit pegyliertem Interferon-α zusammen mit jeglicher Anti-HIV-1-Arzneimitteltherapie verabreicht werden, insbesondere den Dreifach- und Vierfacharzneimittelkombinationen, die als HAART bezeichnet werden.

[0076] Der Begriff "Interferon-α" bedeutet hier die Familie hochhomologer speziesspezifischer Proteine, die virale Replikation und zelluläre Proliferation inhibieren und die Immunreaktion modulieren. Typische geeignete Interferon-α's schließen rekombinantes Interferon α-2b wie Intron-A Interferon, erhältlich von Schering Corporation, Kenilworth, N. J., USA, rekombinantes Interferon α-2a wie Roferon Interferon, erhältlich von Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J., USA, rekombinantes Interferon α-2C, wie Berofer α-2 Interferon, erhältlich von Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., USA, Interferon α-n1, ein gereinigtes Gemisch natürlicher α-Interferone wie Sumiferon, erhältlich von Sumitomo, Japan, oder Wellferon-Interferon α-n1 (INS), erhältlich von Glaxo-Wellcome Ltd., London, Großbritannien, oder Consensus-α-Interferon wie jene, die in US-A- 4 897 471 und US-A-4 695 623 (insbesondere deren Beispiele 7, 8 oder 9) beschrieben sind, und das spezifische Produkt, das von Amgen, Inc., Newbury Park, CA, USA, erhältlich ist, oder Interferon α-n3, eine Mischung natürlicher α-Interferone, hergestellt von Interferon Sciences und erhältlich von Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., USA, unter dem Handelsnamen Alferon ein, sind jedoch nicht darauf begrenzt. Die Verwen-

derung von Interferon α -2a oder α -2b ist bevorzugt. Da Interferon α -2b unter allen Interferonen die breiteste Zulassung weltweit zur Behandlung chronischer Hepatitis-C-Infektion hat, ist es am meisten bevorzugt. Die Herstellung von Interferon α -2b ist in US-A-4 530 901 beschrieben.

[0077] Der Begriff "pegyliertes Interferon α " bedeutet hier Polyethylenglykol-modifizierte Konjugate von Interferon- α , vorzugsweise Interferon α -2a und -2b.

[0078] Das bevorzugte Polyethylenglykol-Interferon α -2b-Konjugat ist PEG₁₂₀₀₀-Interferon α -2b. Die Formulierungen "Molekulargewicht 12 000-Polyethylenglykol-konjugiertes Interferon- α " und "PEG₁₂₀₀₀-IFN- α " bedeuten Konjugate, wie sie nach den Verfahren der Internationalen Anmeldung Nr. WO 95/13090 hergestellt sind, und enthalten Urethanbindungen zwischen den Interferon- α -2a- oder -2b-Aminogruppen und Polyethylenglykol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 12 000.

[0079] Das bevorzugte PEG₁₂₀₀₀-Interferon α -2b wird hergestellt, indem ein PEG-Polymer an eine ϵ -Aminogruppe eines Lysinrests in dem IFN α -2b-Molekül gebunden wird. Ein einziges PEG₁₂₀₀₀-Molekül ist über eine Urethanbindung an freie Aminogruppen an einem IFN α -2b-Molekül konjugiert. Dieses Konjugat ist durch das Molekulargewicht des gebundenen PEG₁₂₀₀₀ gekennzeichnet. Das PEG₁₂₀₀₀-IFN α -2b-Konjugat wird als lyophilisiertes Pulver zur Injektion formuliert. Das Ziel der Konjugation von IFN- α mit PEG besteht in der Verbesserung der Abgabe des Proteins durch signifikante Verlängerung seiner Plasmahalbwertszeit, wodurch für verlängerte Aktivität von IFN- α gesorgt wird.

[0080] Andere Interferon- α -Konjugate können durch Koppeln eines Interferon- α an ein wasserlösliches Polymer hergestellt werden. Eine nicht einschränkende Liste solcher Polymere schließt andere Polyalkylenoxidhomopolymere wie Polypropylenglykole, polyoxyethylenierte Polyole, Copolymere davon und Blockcopolymere davon ein. Als Alternative zu Polymeren auf Polyalkylenoxidbasis können effektiv nicht-antigene Materialien verwendet werden, wie Dextran, Polyvinylpyrrolidone, Polyacrylamide, Polyvinylalkohole, Polymere auf Kohlenhydratbasis und dergleichen. Solche Interferon- α -Polymer-Konjugate sind in US-A-4 766 106, US-A-4 917 888, EP-A-0 236 987, EP-A-0 510 356, EP-A-0 593 868 und EP-A-0 809 996 (pegyliertes Interferon α -2a) und der internationalen Veröffentlichung WO 95/13090 beschrieben.

[0081] Zur parenteralen Verabreichung geeignete pharmazeutische Zusammensetzung von pegyliertem Interferon α kann mit einem geeigneten Puffer formuliert werden, z. B. Tris-HCl, Acetat oder Phosphat wie Dinatriumhydrogenphosphat/Mononatriumdihydrogenphosphatpuffer und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen (z. B. Sucrose), Trägern (z. B. Humanplasmaalbumin), Tonizitätsmittel (z. B. NaCl), Konservierungsmittel (z. B. Thimerosal, Cresol oder Benzylalkohol) und Tenside (z. B. Tween oder Polysorbate) in sterilem Wasser zur Injektion. Das pegylierte Interferon- α kann als lyophilisierte Pulver auf 2 bis 8°C gekühlt gelagert werden. Die durch Wiederauflösen hergestellten wässrigen Lösungen sind stabil, wenn sie zwischen 2 und 8°C gelagert und innerhalb von 24 Stunden nach dem Wiederauflösen (der Rekonstitution) verwendet werden. Siehe beispielsweise US-A-4 492 537, US-A-5 762 923 und US-A-5 766 582. Die rekonstituierten wässrigen Lösungen können in vorgefüllten Mehrfachdosenspritzen gelagert werden, wie sie zur Abgabe von Arzneimitteln wie Insulin brauchbar sind. Typische geeignete Spritzen schließen Systeme, die ein vorgefülltes Fläschchen enthalten, das an einer stiftartigen Spritze befestigt ist, wie dem NOVOLET Novo Pen, erhältlich von Novo Nordisk, sowie vorgefüllte stiftartige Spritzen ein, die leichte Selbstinjektion durch den Anwender ermöglichen. Andere Spritzensysteme schließen eine stiftartige Spritze ein, die eine Glaskartusche, die ein Verdünnungsmittel enthält, und lyophilisiertes pegyliertes Interferon- α -Pulver in einer separaten Kammer aufweist.

[0082] Bestimmte CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben werden, können in verschiedenen isomeren Formen vorliegen (z. B. Enantiomere, Diastereoisomere und Atropisomere). Die Erfindung beinhaltet alle derartigen Isomere sowohl in reiner Form als auch gemischt einschließlich racemischer Mischungen.

[0083] Bestimmte Verbindungen der Formeln I oder II oder III oder IV sind von saurer Natur, z. B. jene Verbindungen, die eine Carboxylgruppe oder phenolische Hydroxylgruppe besitzen. Diese Verbindungen können pharmazeutisch annehmbare Salze bilden. Beispiele für solche Salze können Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Gold- und Silbersalze einschließen. Auch Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen kommen in Frage, wie Ammoniak, Alkylamine, Hydroxyalkylamine, N-Methylglucamin und dergleichen.

[0084] Bestimmte basische Verbindungen der Formeln I oder II oder III oder IV bilden auch pharmazeutisch annehmbare Salze, z. B. Säureadditionssalze. Die Pyridostickstoffatome können beispielsweise Salze mit starker Säure bilden, während Verbindungen mit basischen Substituenten wie Aminogruppen auch Salze mit

schwächeren Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Citronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfonsäure und andere Mineral- und Carbonsäuren, die Fachleuten wohl bekannt sind. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert werden, um ein Salz in der konventionellen Weise zu produzieren. Die freien Basenformen können regeneriert werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung behandelt wird, wie verdünnter wässriger NaOH, Kaliumcarbonat, Ammoniak und Natriumbicarbonat. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen etwas in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, die Säure- und Basensalze sind ansonsten jedoch für erfindungsgemäße Zwecke ihren jeweiligen freien Basenformen äquivalent.

[0085] Alle derartigen Säure- und Basesalze sollen pharmazeutisch annehmbare Salze innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung sein, und alle Säure- oder Basensalze werden für erfindungsgemäße Zwecke als zu den freien Formen der entsprechenden Verbindungen der Formeln I und II äquivalent angesehen.

[0086] Die Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV sind die Erfindung von anderen erfinderischen Einheiten. Verbindungen der Formel I oder II sind zusammen mit Verfahren zu deren Herstellung in der in gemeinsamem Besitz befindlichen US-Patentanmeldung (Aktenzeichen des bearbeitenden Anwalts Nr. IN01031) offenbart, und Verbindungen der Formel III oder IV in der in gemeinsamem Besitz befindlichen US-Patentanmeldung (Aktenzeichen des bearbeitenden Anwalts IN01032), wobei jede hiervon am gleichen Tag wie diese Anmeldung eingereicht wurde und beide hier zitiert werden zum Zweck der Bezugnahme.

[0087] Verbindungen der Formeln I oder II oder III oder IV können auch nach den im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise nach den in den folgenden Reaktionsschemata beschriebenen Verfahren, nach den in den folgenden Beispielen beschriebenen Verfahren und durch Verwendung der Verfahren, die in WO 96/26196, WO 98/05292, WO 98/10425 und WO 98/06697 beschrieben sind.

[0088] Zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV können inerte, pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, dispergierbare Körner, Kapseln, Medizinalkapseln und Zäpfchen ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 95 % aktivem Bestandteil zusammengesetzt sein. Geeignete feste Träger sind in der Technik bekannt, z. B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker oder Lactose. Tabletten, Pulver, Kapseln und Medizinalkapseln können als feste Dosierformen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Fertigungsverfahren für verschiedene Zusammensetzungen finden sich in A. Gennaro (Herausgeber), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA.

[0089] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Als Beispiel können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion oder Zugabe von Süßungsmitteln und Opazifizierungsmitteln für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt werden. Zubereitungen in flüssiger Form können auch Lösungen für intranasale Verabreichung einschließen.

[0090] Aerosolzubereitungen, die zur Inhalation geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, die in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger wie inertem komprimiertem Gas, z. B. Stickstoff, vorliegen können.

[0091] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssige Form für orale oder parenterale Verabreichungen überführt werden. Solche flüssigen Formen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0092] Die Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV können auch transdermal abgegeben werden. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen annehmen, und können in ein Transdermalpflaster vom Matrix- oder Reservoirtyp eingeschlossen werden, wie in der Technik zu diesem Zweck konventionell ist.

[0093] Die Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV werden vorzugsweise oral verabreicht.

[0094] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einzeldosisform vor. In einer solchen Form wird die Zubereitung in Einzeldosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten, z. B. eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen.

[0095] Die Menge an aktiver Verbindung der Formel I oder II oder III oder IV in einer Einzeldosis der Zubereitung kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 10 mg bis etwa 500 mg, vorzugsweise etwa 25 mg bis etwa 300 mg, insbesondere etwa 50 mg bis etwa 250 mg und am meisten bevorzugt etwa 55 mg bis etwa 200 mg variiert oder eingestellt werden.

[0096] Die tatsächlich verwendete Dosis kann gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Die Bestimmung des richtigen Dosierschemas für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und nach Bedarf portionsweise über den Tag verabreicht werden.

[0097] Menge und Frequenz der Verabreichung der Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV und/oder der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon werden gemäß der Beurteilung des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten sowie des Schweregrads der zu behandelnden Symptome festgelegt. Ein typisches empfohlenes tägliches Dosierschema für die orale Verabreichung der Verbindungen der Formel I oder II oder III oder IV kann im Bereich von etwa 100 mg/Tag bis etwa 300 mg/Tag, vorzugsweise 150 mg/Tag bis 250 mg/Tag, insbesondere etwa 200 mg/Tag in zwei bis vier unterteilten Dosen liegen.

[0098] Eine Person, die an einer chronischen Hepatitis-C-Infektion leidet, kann ein oder mehrere der folgenden Anzeichen oder Symptome aufweisen:

- (a) erhöhter ALT,
- (b) positiver Test auf Anti-HCV-Antikörper,
- (c) Vorliegen von HCV, wie durch einen positiven Test auf Anwesenheit von HCV-RNA im Serum gezeigt wird,
- (d) klinische Anzeichen einer chronischen Lebererkrankung,
- (e) hepatozelluläre Schäden.

[0099] In einem bevorzugten Aspekt der Erfindung wird eine therapeutisch wirksame Menge der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon- α und einer durch Strukturformeln I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung dem Patienten mit HIV-1-Infektion, der ein oder mehrere der obigen Zeichen oder Symptome zeigt, zusammen mit einer therapeutisch wirksamen Menge Ribavirin und anti-retroviraler Therapie, z. B. HAART, in dem ersten und zweiten Behandlungszeitraum in ausreichenden Mengen verabreicht, um ein oder mehrere der Zeichen oder Symptome zu beseitigen oder mindestens zu lindern, und um die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen um mindestens eine Zehnerpotenz herabzusetzen und vorzugsweise nachweisbare HCV-RNA mindestens am Ende des zweiten Behandlungszeitraums auszurotten und keine nachweisbare HCV-RNA für mindestens 24 Wochen nach dem Ende des zweiten Behandlungszeitraums aufrechtzuerhalten. Die Summe des ersten und zweiten Behandlungszeitraums beträgt etwa 40–50 Wochen und ist vorzugsweise 48 Wochen. Die Verabreichung von Ribavirin kann nach dem Ende des zweiten Zeitraums in Abhängigkeit von dem Urteil des behandelnden Arztes abgesetzt werden.

[0100] Der Begriff "keine nachweisbare HCV-RNA" bedeutet im Kontext der vorliegenden Erfindung, dass es weniger als 100 Kopien von HCV-RNA pro ml Plasma des Patienten gibt, gemessen durch quantitative Multi-zyklen-reverse-Transkriptase-PCR-Methodik. HCV-RNA wird erfindungsgemäß vorzugsweise durch RT-PCR-Methodik auf Forschungsbasis gemessen, die dem versierten Kliniker wohl bekannt ist. Diese Methodik wird hier als HCV-RNA/qPCR bezeichnet. Die untere Nachweisgrenze für HCV-RNA ist 100 Kopien/ml. Serum-HCV-RNA/qPCR-Tests und HCV-Genotyptests werden in einem Zentrallabor durchgeführt. Siehe auch J. G. McHutchinson et al. (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485–1492), und G. L. Davis et al. (N. Engl. J. Med., 339: 1493–1499).

[0101] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden jene Patienten, die mit HIV-1- und HCV-Infektionen coinfiziert sind, mit einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon- α und einer durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung zusammen mit Ribavirin und einer HAART-Kombination behandelt, die von dem behandelnden Arzt als für den Patienten geeignet angesehen wird; die Verwendung der von Schering Corp. unter dem Handelsnamen REBETRON angebotene Interferon α -2b-Ribavirin-Kombinationstherapie ist bevorzugt. Siehe auch J. G. McHutchinson et al. (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485–1492) und G. L. Davis et al. (N. Engl. J. Med. 339:1493–1499). Ribavirin, 1- β -D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid, erhältlich von ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, USA, ist im Merck Index, Verbindung Nr. 8199, 11. Auflage beschrieben. Seine Herstellung und Formulierung sind in US-A-4 211 771 beschrieben.

[0102] Für den mit den HIV-1- und HCV-Infektionen coinfizierten pädiatrischen Patienten schließt eine geeignete HAART NRTI + ein PI, z. B. Nelfinavir + ein NNRTI, z. B., Efavirenz in Kombination mit den Dosierungen und Dosierschemata für pegyliertes Interferon- α und Ribovirin ein, die hier bereits aufgeführt wurden. Siehe auch die hier folgenden Tabellen I bis IV. Ein Humanwachstumshormon wie das Polypeptidhormon, Somatropin, das aus rekombinanter rDNA stammt, erhältlich unter dem Handelsnamen HUMATROPE von Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN 46285, USA, kann diesen pädiatrischen Patienten in der Dosis und dem Verabreichungsschema, das in der Produktinformationsbeilage aufgeführt ist, in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt verabreicht werden, um die Verzögerung des Wachstums zu verringern, die mit der Behandlung mit pegyliertem Interferon- α verbunden ist.

[0103] HAART wird dem Patienten zusammen mit pegyliertem Interferon- α verabreicht, das heißt, dass die Dosis an pegyliertem Interferon- α vor, nach oder während desselben Zeitraums verabreicht werden kann, in dem der Patient Dosen von HAART erhält. Ein Humanwachstumshormon wie das Polypeptidhormon, Somatropin, das aus rekombinanter rDNA stammt, erhältlich unter dem Handelsnamen HUMATROPE von Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN 46285, USA, kann dem pädiatrischen Patienten mit HIV-1-Infektion auch – zusammen mit HAART und pegyliertem Interferon- α – in der Dosis und dem Verabreichungsschema, das in der Produktinformationsbeilage aufgeführt ist, in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt verabreicht werden.

[0104] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird HIV-1-infizierten Patienten pegyliertes Interferon- α vor der Initiierung einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und von HAART verabreicht, und vorzugsweise etwa zwei bis etwa vier Wochen vor der Initiierung von HAART. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verabreichung von pegyliertem Interferon- α gleichzeitig mit der Verabreichung einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und HAART initiiert, d. h. am selben Tag. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das pegylierte Interferon- α verabreicht, nachdem der HIV-1-infizierte Patient mit der Verwendung einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und HAART begonnen hat.

[0105] Das Ziel der erfindungsgemäßen HIV-1-Therapie liegt darin, die HIV-1-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze zu drücken. Der Begriff "Nachweisgrenze von HIV-1-RNA" bedeutet im Kontext der vorliegenden Erfindung, dass es weniger als etwa 200 bis weniger als etwa 50 Kopien von HIV-1-RNA pro ml Plasma des Patienten gibt, gemessen durch quantitative Multizyklen-reverse-Transkriptase-PCR-Methodik.

[0106] HIV-1-RNA wird vorzugsweise erfindungsgemäß durch die Methodik von Amplicor-1-Monitor 1.5 (erhältlich von Roche Diagnostics) oder von Nuclisens HIV-1 QT-1 gemessen. Diese Methodik ist von RT Schooley, Antiviral Therapy (1997), 2 (Suppl. 4): 59–70 beschrieben worden.

[0107] Die Dosen und das Dosierschema von NRTIs, NNRTIs, PI, Pentafusid, IL-2, IL-12, einer durch Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegebenen CCR5-Antagonistverbindung und dem pegylierten Interferon- α werden durch den behandelnden Arzt in Hinsicht auf in der Verpackungsbeilage oder in dem Protokoll beschriebene Dosen und Dosierschemata festgelegt, wobei Alter, Geschlecht und Zustand des Patienten und der Schweregrad der HIV-1- und HCV-Infektionen berücksichtigt werden. Für den mit HIV-1 infizierten oder mit HIV-1- und HCV-Infektionen coinfizierten pädiatrischen Patienten schließt eine geeignete HAART NRTI + ein PI, z. B. Nelfinavir + ein NNRTI, z. B. Efavirenz in Kombination mit den Dosierungen und Dosierschemata für pegyliertes Interferon- α und Ribovirin ein, die hier bereits aufgeführt wurden. Siehe auch die folgenden Tabellen I–IV für Dosierungen und Dosierschemata.

[0108] Das folgende klinische Protokoll kann zur Verabreichung der erfindungsgemäßen Anti-HIV-Therapie verwendet werden. Viele Modifikationen dieses klinischen Protokolls sind für den versierten Kliniker offensichtlich, und das folgende Studiendesign sollte nicht als den Bereich der Erfindung einschränkend angesehen werden, der nur durch die angehängten Ansprüche begrenzt wird. Siehe beispielsweise J. G. McHutchinson et al. (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485–1492), und G. L. Davis et al. (N. Engl. J. Med., 339: 1493–1499).

[0109] Die Studienpopulation sollte männliche und weibliche Patienten einschließen, bei denen HIV-1-Infektion diagnostiziert wurde, die entweder nicht behandlungserfahren oder behandlungserfahren sind, und sie sollten eingeschlossen werden, wenn sie die folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Kriterien zum Einschluss von Probanden:

[0110] Probanden, bei denen die HIV-1-Infektion diagnostiziert wurde und die entweder nicht behandlungs-

erfahren oder Behandlungserfahren sind.

- HIV-RNA gemäß Amplicor-Test, Version 1.5, von mehr als 500 Kopien/mL.
- CD4⁺-Zählwert größer als 100 Kopien/ml, vorzugsweise größer als 200 Zellen/ml.
- Probanden mit guter physischer Gesundheit und klinisch annehmbaren Sicherheitslabortestergebnissen und EKG.
- Die folgenden Laborparameter müssen erfüllt werden:
 - Thrombozytenzahl $\geq 100.00/\text{ml}$,
 - Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ (90 g/L),
 - absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\mu\text{l}$,
 - Creatinin $< 1,5$ facher oberer Grenzwert des Normalen,
 - SGOT/SGPT ≤ 5 -facher oberer Grenzwert des Normalen,
 - Bilirubin $\leq 2,5$ -facher oberer Grenzwert des Normalen.
- Negativer Schwangerschaftstest (nur Frauen).

[0111] Die Probanden müssen willens und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, und in der Lage sein, sich an das in dem Protokoll beschriebene Schema zu halten.

Ausschlusskriterien für Probanden

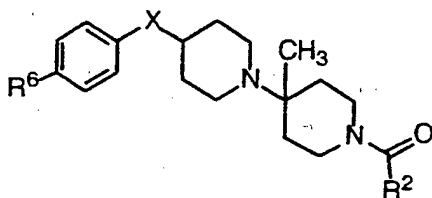
- Frauen, die stillen oder schwanger sind oder keine adäquate Empfängnisverhütung verwenden
- Probanden mit Allergie gegen E. coli Proteine,
- Probanden mit einer bedeutsamen medizinischen/psychiatrischen Vorgeschichte, insbesondere Depression oder Demenz.

[0112] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die Probanden statistisch verteilt, um pegyliertes Interferon α -2b, d. h. PEG₁₂₀₀₀-Interferon α -2b in Dosen zwischen 0,5 und 4,5 Mikrogramm pro Kilogramm, z. B. in Dosen von 0,5, 1,0, 1,5, 3,0 und 4,5 Mikrogramm pro Kilogramm ein Mal wöchentlich durch subkutane Injektion zu erhalten. Die gleichzeitig mit dem pegylierten Interferon- α verabreichte Menge an Ribavirin ist etwa 400 bis etwa 1600 mg pro Tag, vorzugsweise etwa 600 bis etwa 1200 mg/Tag oder etwa 800 bis 1200 mg/Tag und am meisten bevorzugt etwa 1000 bis etwa 1200 mg/kg pro Tag.

[0113] Die Menge an CCR5-Antagonistverbindung der Formel I oder II oder III oder IV in einer Einzeldosis der Formulierung kann gemäß der speziellen Anwendung auf etwa 10 mg bis etwa 500 mg, vorzugsweise etwa 25 mg bis etwa 300 mg, insbesondere etwa 50 mg bis etwa 250 mg und am meisten bevorzugt etwa 55 mg bis etwa 200 mg variiert oder eingestellt werden.

[0114] HAART kann auch vor oder gleichzeitig mit der Verabreichung des pegylierten Interferon α -2b, d. h. PEG₁₂₀₀₀-Interferon α -2b, einer CCR5-Antagonistverbindung der Formel I oder II oder III oder IV und Ribavirin initiiert werden.

[0115] CCR5-Antagonistverbindungen mit den folgenden Strukturen sind repräsentativ für die Formeln I und II, die erfindungsgemäß brauchbar sind:

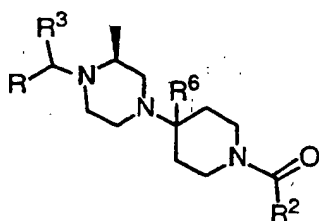


wobei R⁶, X und R² wie in der folgenden Tabelle definiert sind:

R ⁶	X	R ²
Br		
Br		

Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		

CCR5-Antagonistverbindungen mit den folgenden Strukturen sind repräsentativ für die Formeln III und IV, die erfindungsgemäß brauchbar sind:



wobei R, R³, R⁶ und R² wie in der folgenden Tabelle definiert

R	R ³	R ⁶	R ²
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

[0116] Die tatsächlich verwendeten Dosierungen können gemäß den Erfordernissen des Patienten und dem Schweregrad des behandelten Zustands variiert werden. Die Bestimmung des richtigen Dosierschemas für eine spezielle Situation liegt innerhalb des Wissens des Fachmanns. Der Bequemlichkeit halber kann die gesamte Tagesdosis unterteilt und nach Bedarf portionsweise über den Tag verabreicht werden.

Gesamtdesign und Plan der Studie

[0117] Das vorrangige Wirkziel ist die Herabsetzung der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen um einen Faktor von 10 oder mehr.

[0118] Plasma HIV-1-RNA/qPCR-Tests werden durch ein Zentrallabor durchgeführt. Ein positives Ergebnis im HIV-1-RNA-Assay ist als Basislinie erforderlich, es dürfen nur Patienten teilnehmen, die HIV-1-RNA-positiv sind.

Tabelle 1

Nukleosid-reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Dosierung und Dosierschema

Dosierschema NRTI (Handelsname, vermarktet von)	übliche Erwachsenenendosis
Zidovudin, AZT (Retrovir-Glaxo Wellcome)*	200 mg PO bid oder 300 mg PO bid
Stavudin (Zerit-Bristol-Myers Squibb)*	40 mg PO bid ¹
Didanosin (Videx-Bristol-Myers Squibb)*	200 mg PO bid ²
Lamivudin (Epivir-Glaxo Wellcome)*	150 mg PO bid ³
Zalcitabin (Hivid-Roche)	0,75 mg PO tid
Zidovudin plus Lamivudin (Combivir Glaxo Wellcome)	1 Tablette PO bid ⁴
Abacavir (Ziagen-Glaxo-Wellcome)	200 oder 400 mg PO tid
Adefovir-dipivoxil (Prevon-Gilead Sciences)	125 oder 200 mg PO qd ⁵
Lobucavir (BMS-180194-BMS)	200 mg PO bid ⁶ 200 mg PO, qid
BCH-10652 (Biochem Pharma)	400 mg PO, qid ⁷
Emitricitabin ((-)-FTC-Triangle Pharmaceuticals)	200 mg PO qd ⁸
Beta-L-FD4 (B-L-D4C-Vion Pharmaceutical)	0,2-25 mg/kg/Tag ⁹
DAPD (Triangle Pharmaceuticals)	--- ¹⁰
Lodenosin (FddA-U. S. Bioscience)	1,6-3,2 mg/Kg PO bid ¹¹

Erhältlich in einer Flüssigformulierung.

¹Patienten mit weniger als 60 kg, 30 mg PO bid.

²Tabletten, für Patienten < 60 kg 125 mg PO bid; > 60 kg 200 mg PO bid; Bei Pulver variiert die Dosis von 167 mg (< 60 kg) bis 250 mg PO (> 60 kg) bid. Dosen sollten mindestens 30 Minuten vor Mahlzeiten oder mindestens zwei Stunden danach genommen werden.

³Für Patienten mit weniger als 50 kg, 2 mg/kg bid.

⁴Tablette enthält 300 mg Zidovudin und 150 mg Lamivudin.

⁵erhältlich in einem erweiterten Zugangsprogramm – eine von NIH gesponserter Phase III Versuch

⁶Phase II.

⁷Phase I/II: Siehe PharmaProjects, Abschnitt J5A & J5Z.

⁸Phase II/III; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

⁹vorklinisch, wirksam im Enten-HBV-Modell, siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

¹⁰vorklinisch; wirksam PO und IV; DAPD ist ein Prodrug eines weiteren Dioxolenpurins, DXG. Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

¹¹Phase II, FddA hat Potential für eine Dosierung ein Mal pro Tag.

Tabelle II

Nicht-Nukleosid-reverse-Transkriptase-Inhibitoren Dosierung und Dosierschema

(NNRTI) (Handelsname, vermarktet von)	Übliche Erwachsenenendosis und Dosierschema
Nevirapin (Viramune-Roxane)	200 mg PO bid ¹
Delavirdin (Rescriptor-Pharmacia & Upjohn)	400 mg PO tid
Efavirenz (Sustiva, Dupont)	200 mg PO, qid ²
PNU-142721 (Pharmacia+Upjohn)	-- ³
AG-1549 (Agouvon Pharmaceuticals)	-- ⁴
MKC-442 (Triangle Pharmaceuticals)	750 mg PO bid ⁵
(+)-Calanolid A (Med Chem Research)	800 mg PO ⁶

¹Patienten sollten, um das Risiko von Ausschlag zu verringern, in den ersten beiden Behandlungswochen mit Nevirapin nur eine 200 mg Tablette pro Tag nehmen.

²Vierfachtherapie von Efavirenz mit Indinavir + 2 NRTIs oder Dreifachtherapie mit Efavirenz + AZT + Lamivudin.

³Vorklinische Phase; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

⁴Phase I/II Bewertungsdosis und gleichzeitige Verwendung mit anderen Anti-HIV-1-Therapien; siehe PharmaProjects, Abschnitte J1A & J5Z.

⁵Dreifachtherapie von (a) MKC-442 mit Stavudin und entweder Lamivudin oder Didanosin oder (b) MKC-442 mit Nelfinavir (qv) und NRTIs.

⁶Phase I; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

Tabelle III

Proteaseinhibitor (PI) Dosierung und Dosierschema

PI (Handelsname, vermarktet von)	Dosierung + Dosierschema
Saquinavir (Invirase-Hartgelskapsel Roche)	600 mg PO tid ¹
(Fortovase-Weichgelskapsel-Roche)	1100 mg PO tid ¹
Ritonavir (Norvir-Abbott)	600 mg PO bid ²
Indinavir (Crixivan-Merck)	800 mg PO, qid ³
Nelfinavir (Viracept-Agouron)	750 mg PO tid ⁴
Agenerase (Amprenavir, 141W94, Glaxo)	900 mg-1200 mg PO bid ⁵
Lasinavir (BMS-234475, BMS)	-- ⁶
DMP-450 (Triangle Pharmaceuticals)	-- ⁷
BMS-2322623 (BMS)	-- ⁸
ABT-378 (Abbott)	60 mg PO bid ⁹

¹mit oder innerhalb von zwei Stunden nach einer vollen Mahlzeit.

²mit Nahrungsmittel. Die flüssige Formulierung hat einen unangenehmen Geschmack; der Hersteller schlägt vor, sie mit Kakao oder einer flüssigen Nahrungsergänzung zu nehmen.

³mit Wasser eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Patienten, die Indinavir nehmen, sollten täglich mindestens 48 ounces (1,5 Liter) Wasser trinken.

⁴mit Nahrungsmittel.

⁵Vierfachkombinationstherapie aus Amprenavir mit AZT + Lamivudin + Abacavir.

⁶Phase I/II; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

⁷Phase II; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

⁸Vorklinische Studien; Prodrugester von BMS 2322623 steigern die orale Absorption; siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

⁹Phase I Studien zeigen, dass ABT-378 10 x potenter als Ritonavir ist; siehe PharmaProjects Abschnitte J5A & J5Z.

Tabelle IV

Andere Anti-HIV-1-Arzneimittel

Arzneimittel (Handelsname, vermarktet von)	Übliche Erwachsenenendosis und Dosierschema
Hydroxyharnstoff (Droxia, BMS)	1000 mg PO, qid ¹
Ribavirin (Rebetol, Schering-Plough)	600 mg-1200 mg/Tag, PO
IL-2 (Proleukin, Chiron Corp.)	1-20 Millionen IU/Tag, sc
IL-12 (Roche)	0,5-10 Mikrogramm/kg/Tag, sc
Yisum Project No. 11607 (Yisum)	-- ²

¹ Dreifachtherapie Hydroxyharnstoff mit 400 mg ddl + 500 mg AZT; siehe PharmaProjects, Abschnitt B3C1

² vorklinisch; Siehe PharmaProjects, Abschnitte J5A & J5Z.

[0119] Die folgenden Assays können verwendet werden, um eine Verbindung als CCR5-Antagonisten zu identifizieren sowie die CCR5-Antagonistaktivität der Verbindungen der Formeln I bis IV zu ermitteln. Diese Assays sind in der in gemeinsamem Besitz befindlichen US-Patentanmeldung (Aktenzeichen des bearbeitenden Anwalts Nr. IN01031) und der in gemeinsamem Besitz befindlichen US-Patentanmeldung (Aktenzeichen des bearbeitenden Anwalts Nr. IN01032) offenbart, eingereicht am selben Tag wie diese Anmeldung.

CCR5-Membranbindungsassay

[0120] Ein Screening mit hohem Durchsatz, das einen CCR5-Membranbindungsassay verwendet, identifiziert Inhibitoren der RANTES-Bindung. Dieser Assay verwendet Membranen, die aus NIH 3T3 Zellen hergestellt sind, die den humanen CCR5-Chemokin-Rezeptor exprimieren, die die Fähigkeit zur Bindung an RANTES aufweisen, einen natürlichen Liganden für den Rezeptor. Unter Verwendung eines Plattenformats mit 96-Vertiefungen werden Membranzubereitungen mit ¹²⁵I-RANTES in Gegenwart oder Abwesenheit der Verbindung eine Stunde inkubiert. Die Verbindungen werden seriell über einen weiten Bereich von 0,001 µg/ml bis 1 µl/ml verdünnt und in Dreierreihen getestet. Die Reaktionscocktails wurden durch Glasfaserfilter geerntet und gründlich gewaschen. Die Gesamtzählungen auf Replikate werden gemittelt und die Daten als erforderliche Konzentration zur Inhibierung von 50 % der gesamten ¹²⁵I-RANTES-Bindung angegeben. Verbindungen mit potenter Aktivität in dem Membranbindungsassay werden weiter in einem zweiten HIV-1-Eintritts- und Replikationsassay auf Zellbasis charakterisiert.

HIV-1 Eintrittsassay:

[0121] Replikationsdefekte HIV-1-Reportervirionen werden durch Cotransfektion eines Plasmids, welches den NL4-3-Stamm von HIV-1 kodiert (der durch Mutation des Hüllgens und Einführung eines Luciferase-Reporterplasmids modifiziert worden ist), zusammen mit einem Plasmid, das einen von mehreren HIV-1-Hüllgenen kodiert, erzeugt, wie in Connor et al., Virology, 206 (1995), Seiten 935-944 beschrieben ist. Nach der Transfektion der beiden Plasmide durch Calciumphosphatfällung werden die viralen Überstände am dritten Tag geerntet und ein funktionaler Virentiter bestimmt. Diese Vorratsmaterialien werden dann zum Infizieren von U87-Zellen verwendet, die stabil CD4 und den Chemokinrezeptor CCR5 exprimierten, die mit oder ohne Testverbindung vorinkubiert wurden. Die Infektionen werden 2 Stunden bei 37°C durchgeführt, die Zellen werden gewaschen und Medien durch frische Medien ersetzt, die Verbindung enthalten. Die Zellen werden 3 Tage inkubiert, lysiert und die Luciferaseaktivität bestimmt. Die Ergebnisse werden als erforderliche Konzentration der Verbindung zur Inhibierung von 50 % der Luciferaseaktivität in den Kontrollkulturen angegeben.

HIV-1 Replikationsassay:

[0122] Dieser Assay verwendet primäre periphere mononukleäre Blutzellen oder die stabile U87-CCR5-Zelllinie, um die Wirkung der Anti-CCR5-Verbindungen zur Blockierung der Infektion primärer HIV-1-Stämme zu bestimmen. Die primären Lymphozyten werden aus normalen gesunden Spendern gereinigt und in vitro mit PHA und IL-2 drei Tage vor der Infektion stimuliert. Unter Verwendung einer Platte mit 96-Vertiefungen wurden

die Zellen eine Stunde bei 37°C mit Arzneimittel vorbehandelt und anschließend mit M-tropen HIV-1-Isolaten infiziert. Nach der Infektion werden die Zellen gewaschen, um restliches inokuliertes Material zu entfernen, und in Gegenwart der Verbindung 4 Tage kultiviert. Die Kulturüberstände werden geerntet, und die virale Replikation wird durch Bestimmung der viralen p24-Antigenkonzentration gemessen.

Calciumflussassay

[0123] Zellen, die den HIV-Corezeptor CCR5 exprimieren, werden vor der Zugabe der Verbindung oder des natürlichen CCR5-Liganden mit calciumsensitiven Farbstoffen beladen. Verbindungen mit Agonisteigenschaften induzieren ein Calciumflusssignal in der Zelle, während CCR5-Antagonisten als Verbindungen identifiziert werden, die als solche keine Signalgebung induzieren, jedoch in der Lage sind, die Signalgebung durch den natürlichen Liganden RANTES zu blockieren.

GTPyS-Bindungsassay

[0124] Ein GTPyS-Bindungsassay misst die Rezeptoraktivierung durch CCR5-Liganden. Dieser Assay misst die Bindung von ^{35}S -markiertem GTP an rezeptorgekoppelte G-Proteine, die als Ergebnis von Rezeptoraktivierung durch einen geeigneten Liganden stattfindet. Bei diesem Assay wird der CCR5-Ligand, RANTES, mit Membranen aus CCR5 exprimierenden Zellen inkubiert, und die Bindung-an-Rezeptor-Aktivierung (oder Bindung) wird durch Untersuchung der gebundenen ^{35}S -Markierung ermittelt. Der Assay bestimmt quantitative, ob Verbindungen Agonistcharakteristika zeigen, indem Aktivierung des Rezeptors induziert wird, oder alternativ Antagonisteigenschaften zeigen, indem die Inhibierung der RANTES-Bindung in einer kompetitiven oder nicht kompetitiven Weise gemessen wird.

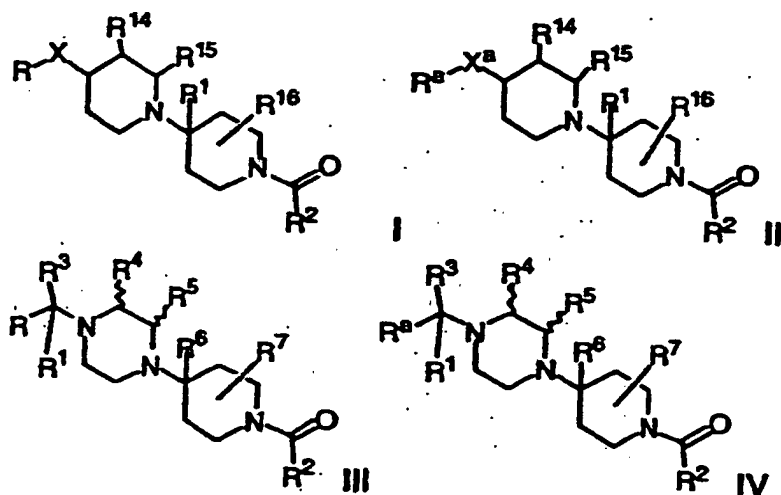
Chemotaxisassay

[0125] Der Chemotaxisassay ist ein funktionaler Assay, der die Agonist- gegen Antagonist-Eigenschaften der Testverbindungen charakterisiert. Der Assay misst die Fähigkeit einer nicht haftenden murinen Zelllinie, die Human-CCR5 exprimiert (BaF-550), in Reaktion auf entweder Testverbindungen oder natürliche Liganden (d. h. RANTES, MIP-1 β) durch eine Membran zu migrieren. Zellen migrieren durch die permeable Membran in Richtung zu Verbindungen mit Agonistaktivität. Verbindungen, die Antagonisten sind, induzieren nicht nur keine Chemotaxis, sondern sind auch in der Lage, die Zellmigration in Reaktion auf bekannte CCR5-Liganden zu inhibieren.

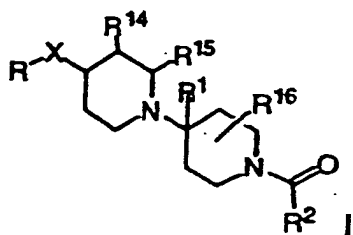
[0126] In dem Assay zur Bestimmung der Inhibierung der RANTES-Bindung liegen Verbindungen der Formeln I bis IV im Aktivitätsbereich von einer K_i von etwa 0,5 bis etwa 1500 nM, wobei bevorzugte Verbindungen einen Aktivitätsbereich von etwa 0,5 bis etwa 750 nM, insbesondere etwa 0,5 bis 300 nM und am meisten bevorzugt etwa 0,5 bis 50 nM haben.

Patentansprüche

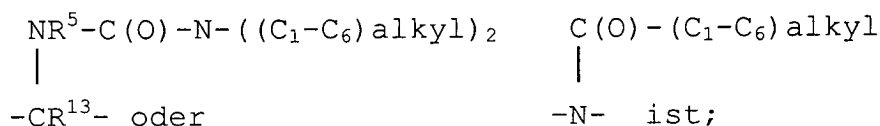
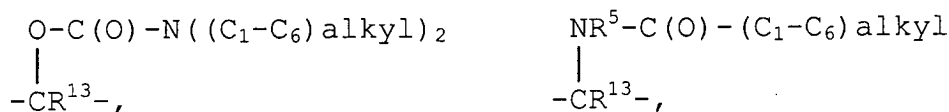
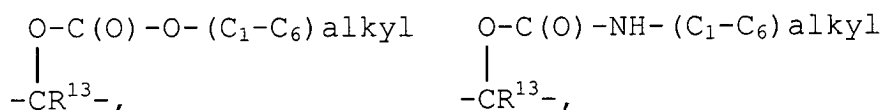
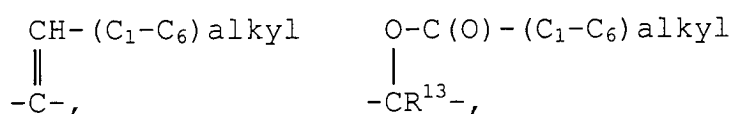
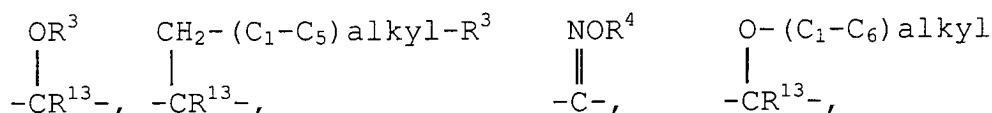
1. Verwendung von einem pegylierten Interferon- α und einem CCR5-Antagonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten, wobei der CCR5-Antagonist durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird:



oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von I oder II oder III oder IV,
wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch Strukturformel I wiedergegeben werden,



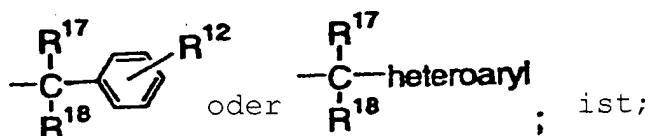
X $-C(R^{13})_2-$, $-C(R^{13})(R^{19})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $N((C_1-$ bis $C_6)-alkyl)-$,



R^6 -Phenyl, R^6 -Pyridyl, R^6 -Thiophenyl oder R^6 -Naphthyl ist;

R^1 Wasserstoff, C_1- bis C_6 -Alkyl oder C_2- bis C_6 -Alkenyl ist;

R^2 , R^7 , R^8 , R^9 -Phenyl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R^{10} , R^{11} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

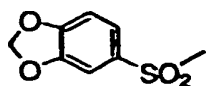


R^3 R^6 -Phenyl, R^6 -Heteroaryl oder R^6 -Naphthyl ist;

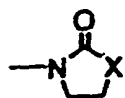
R^4 Wasserstoff, C_1- bis C_6 -Alkyl, Fluor- C_1- bis C_6 -alkyl, Cyclopropylmethyl, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2O-(C_1-$ bis $C_6)-Alkyl$, $-CH_2C(O)O-(C_1-$ bis $C_6)-Alkyl$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(C_1-$ bis $C_6)-Alkyl$ oder $-CH_2C(O)N((C_1-$ bis $C_6)Alkyl) $_2$ ist;$

R^5 und R^{11} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $(C_1-$ bis $C_6)-Alkyl$;

R^6 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1- bis C_6 -Alkyl, C_1- bis C_6 -Alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{14} -Phenyl, R^{14} -Benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)-$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)-$,



, -NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



, wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;

R⁷ und R⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR²⁰R²¹, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl und -OCF₃;

R⁹ R⁷, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR²⁰, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R²⁰)CONR²¹R²², -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)alkyl, -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²³, -SOR²³, -SO₂R²³, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR²⁰R²¹, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R²⁰, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹⁰ (C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹²-Phenyl ist;

R¹² 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁷ und

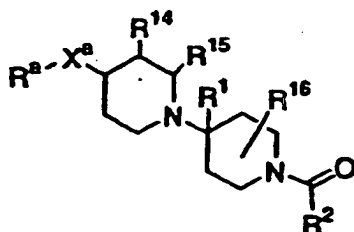
R¹⁸ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁹ R⁶-Phenyl, R⁶-Heteroaryl, R⁶-Naphthyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, (C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)-alkyl oder (C₁- bis C₆)-Alkoxy(C₁- bis C₆)-alkyl ist;

R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

R²³ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist;

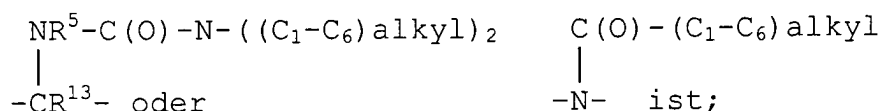
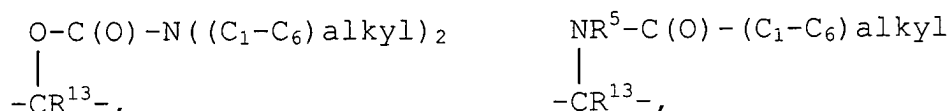
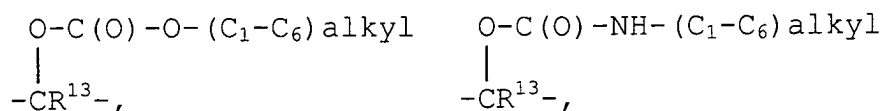
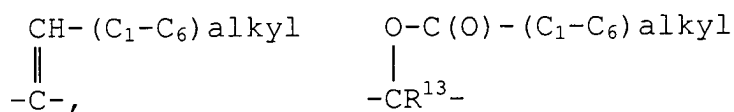
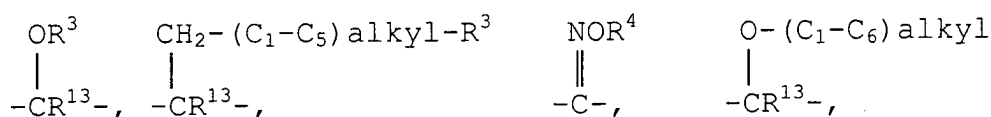
und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel II wiedergegeben werden,



II

oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

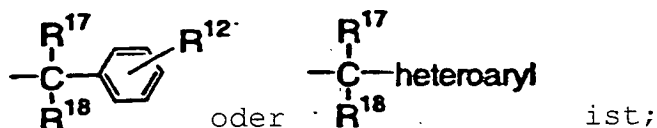
(1) X^a -C(R¹³)₂-, -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C₁- bis C₆)-alkyl)-,



R^a R^{6a} -Phenyl, R^{6a} -Pyridyl, R^{6a} -Thiophenyl oder R^6 -Naphthyl ist;

R^1 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_2 - bis C_6 -Alkenyl ist;

R^2 R^7 , R^8 , R^9 -Phenyl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R^{10} , R^{11} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

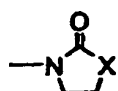


R^3 R^{10} -Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Thiazolyl ist;

R^4 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Fluor- C_1 - bis C_6 -alkyl, Cyclopropylmethyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl) $_2$ ist;

R^5 und R^{11} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl;

R^{6a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{CN}$, CF_3SO_2- , R^{12} -Phenyl, $-\text{NHCOCF}_3$, 5-gliedrigem Heteroaryl und



, wobei X $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ist;

R^6 unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^{6a} und CH_3SO_2- ;

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, Halogen, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}$ -Acyl und $-\text{OCF}_3$;

R^9 R^7 , Wasserstoff, Phenyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NHCONH}(\text{Chlor}-(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -alkyl, $-\text{NHCONH}((\text{C}_3$ - bis $\text{C}_{10})$ -Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)-alkyl), $-\text{NHCO}(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl) $_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, Hydroxy $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -alkyl, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ ist;

R^{10} $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{NH}_2$ oder R^{12} -Phenyl ist;

R^{12} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkoxy und Halogen;

R^{13} , R^{14} , R^{15} und R^{16} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1 - bis C_6)-Alkyl;

R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C_1 - bis C_6 -Alkyl, oder R^{17} und R^{18} zusammen eine C_2 - bis C_5 -Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

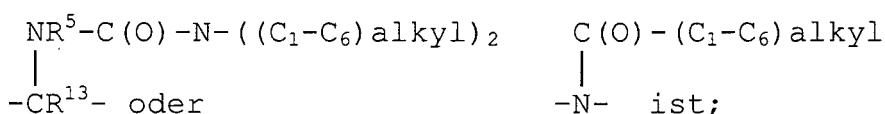
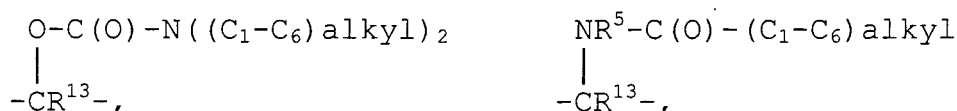
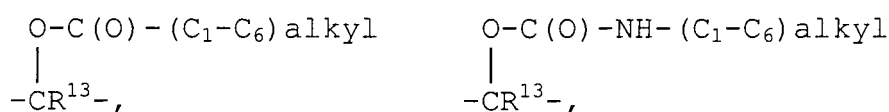
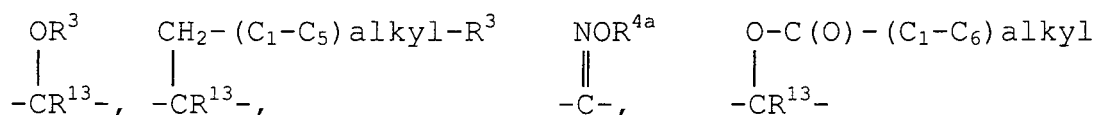
R^{19} R^6 -Phenyl, R^6 -Heteroaryl, R^6 -Naphthyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, (C_3 - bis C_{10})-Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)-alkyl oder (C_1 - bis C_6)-Alkoxy(C_1 - bis C_6)-alkyl ist;

R^{20} , R^{21} und R^{22} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C_1 - bis C_6 -Alkyl; und

R^{23} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2):

X^a -C(R^{13})(R^{19})-, -C(O)-, -O-, -NH-, -N((C_1 - bis C_6)-alkyl)-,



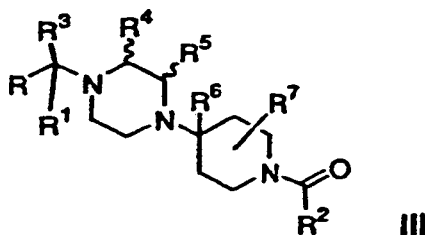
R^a R^{6b} -Phenyl, R^{6b} -Pyridyl oder R^{6b} -Thiophenyl ist;

R^{4a} Fluor- C_1 - bis C_6 -alkyl, Cyclopropylmethyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{C}_1$ - bis C_6)-alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1$ - bis C_6)-alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1$ - bis C_6)-alkyl) oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1$ - bis C_6)-alkyl) $_2$ ist;

R^{6b} CH_3SO_2 - ist und

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} und R^{19} wie in II(1) definiert sind;

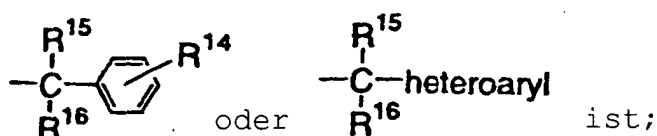
und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel III wiedergegeben werden,



R^8 -Phenyl, R^8 -Pyridyl, R^8 -Thiophenyl oder R^8 -Naphthyl ist;

R^1 Wasserstoff oder C_1 - bis C_6 -Alkyl ist;

R^2 R^9 , R^{10} , R^{11} -Phenyl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^9 , R^{10} , R^{11} -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R^{12} , R^{13} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;



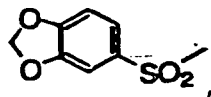
R^3 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, (C_1 - bis C_6)-Alkoxy-(C_1 - bis C_6)-alkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)-alkyl, R^8 -Phenyl, R^8 -Phenyl(C_1 - bis C_6)-alkyl, R^8 -Naphthyl, R^8 -Naphthyl(C_1 - bis C_6)-alkyl, R^8 -He-

teroaryl oder R⁸-Heteroaryl (C₁- bis C₆) alkyl ist;

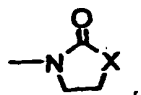
R⁴, R⁵, R⁷ und R¹³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;

R⁸ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃;

R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy(C₁- bis C₆)-alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁-bis C₆)-Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹² (C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;

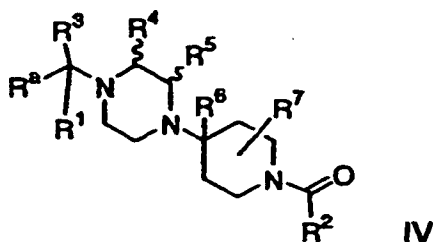
R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

R²⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist;

und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel IV

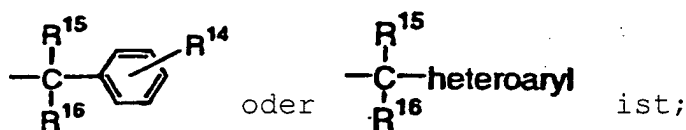


wiedergegeben werden, oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

(1) R^a R^{8a}-Phenyl, R^{8b}-Pyridyl, R^{8b}-Thiophenyl oder R⁸-Naphthyl ist;

R¹ Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl ist;

R² R⁹, R¹⁰, R¹¹-Phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R¹², R¹³-substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

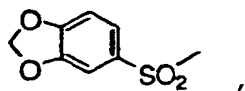


R³ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, (C₁- bis C₆) Alkoxy (C₁- bis C₆)alkyl; C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Phenyl, R⁸-Phenyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Naphthyl, R⁸-Naphthyl(C₁- bis C₆ -alkyl; R⁸-Heteroaryl oder R⁸-Heteroaryl(C₁- bis C₆)alkyl ist;

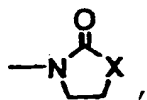
R⁴, R⁵, R⁷ und R¹³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁-bis C₆)-Alkyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;

R⁸ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁹-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),

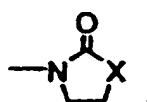


-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



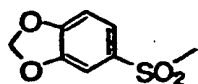
wobei X -O-, -NH-, oder -N(CH₃)- ist;

R^{8a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, -NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und

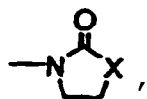


wobei X wie zuvor definiert ist;

R^{8b} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und



wobei X wie zuvor definiert ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃;

R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃- bis C₁₀)Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁- bis C₆)alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹²(C₁- bis C₆)Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;

R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)Alkoxy und Halogen;

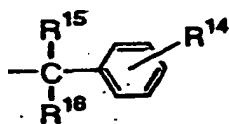
R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

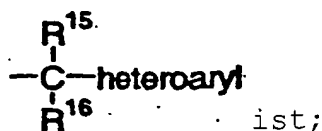
R²⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2) R^a R⁸-Phenyl, R⁸-Pyridyl oder R⁸-Thiophenyl ist;

R² Fluoren 1, Diphenylmethyl,



oder



und $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ und R^{20} wie in IV(1) definiert sind.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der die Patienten Erstbehandlungspatienten oder behandlungserfahrene Patienten sind.

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Patienten pädiatrische Erstbehandlungspatienten oder behandlungserfahrene Patienten sind.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das zu verabreichende pegylierte Interferon- α pegyliertes Interferon- α -2a oder pegyliertes Interferon- α -2b ist.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Behandlung eine therapeutisch wirksame Menge pegyliertes Interferon- α zusammen mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines CCR5-Antagonisten umfasst, die ausreichen, um HIV-1-RNA-Gehalte bei solchen Patienten herabzusetzen.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das verabreichte pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon- α -2b ist und wobei die Menge an zu verabreichendem pegyliertem Interferon- α -2b im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche und besonders bevorzugt im Bereich von etwa 0,75 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche liegt.

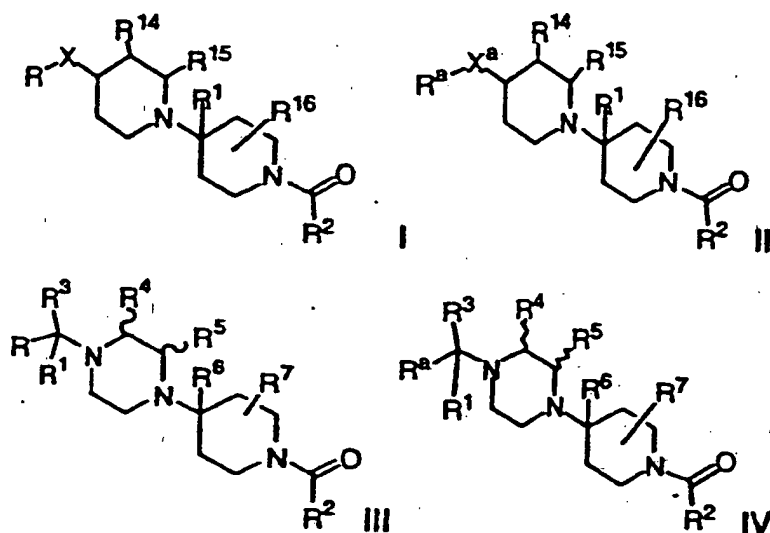
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der das zu verabreichende pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon- α -2a ist und wobei die Menge an zu verabreichendem pegyliertem Interferon- α -2a im Bereich von etwa 50 bis etwa 500 Mikrogramm pro Woche, vorzugsweise im Bereich von etwa 150 bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche, oder bevorzugt im Bereich von etwa 180 bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche und besonders bevorzugt im Bereich von etwa 150 bis etwa 180 Mikrogramm einmal wöchentlich liegt.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die Behandlung ferner eine therapeutisch wirksame Menge von mindestens einem von Ribavirin, IL-2, IL-12, Pentafusid allein oder in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer Anti-HIV-1-Arzneimitteltherapie umfasst.

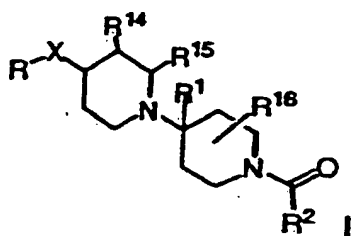
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche; bei der die Patienten mit HIV-1 und HCV coinfiziert sind und wobei die Behandlung ferner eine therapeutisch wirksame Menge Ribavirin und eine therapeutisch wirksame Menge einer Anti-HIV-1-Arzneimitteltherapie umfasst.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, bei der die Anti-HIV-Arzneimitteltherapie HAART ist.

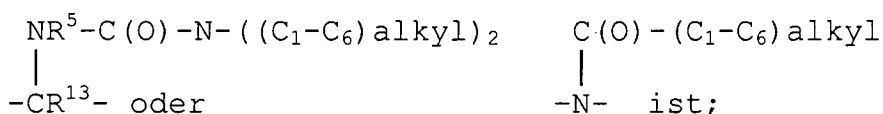
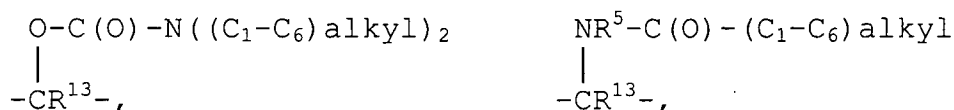
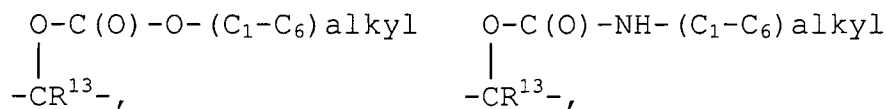
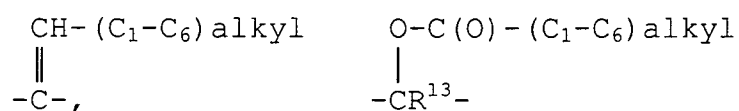
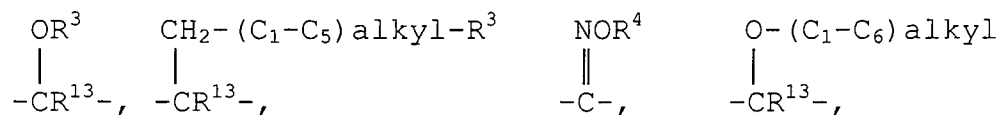
11. Verwendung von einem pegylierten Interferon- α , einem CCR5-Antagonisten, Ribavirin und HAART zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV-1- und HCV-Coinfektionen bei Patienten, wobei der CCR5-Antagonist durch die Strukturformel I oder II oder III oder IV wiedergegeben wird:



oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von I oder II oder III oder IV, in einer Menge, die ausreicht, um die HIV-1-RNA- und HCV-RNA-Gehalte herabzusetzen, wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch Strukturformel I wiedergegeben werden,



X -C(R¹³)₂-, -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, N(C₁- bis C₆)-alkyl-,

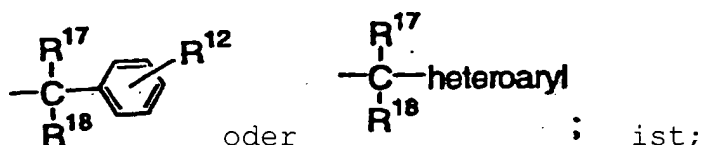


R⁶ R⁶-Phenyl, R⁶-Pyridyl, R⁶-Thiophenyl oder R⁶-Naphthyl ist;

R¹ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl;

R² R⁷, R⁸, R⁹-Phenyl; R⁷, R⁸, R⁹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁷, R⁸, R⁹-substituiertes 6-gliedriges He-

teroaryl-N-oxid; R^{10} , R^{11} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

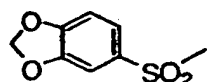


R^3 R^6 -Phenyl, R^6 -Heteroaryl oder R^6 -Naphthyl ist;

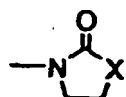
R^4 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Fluor- C_1 - bis C_6 -Alkyl, Cyclopropylmethyl, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2-O-(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, $-CH_2C(O)-O-(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)-NH(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl oder $-CH_2C(O)-N((C_1$ - bis $C_6)$ Alkyl) $_2$ ist;

R^5 und R^{11} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1 - bis C_6)-Alkyl;

R^6 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C_1 - bis C_6 -Alkyl, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, $-CF_3$, CF_3O- , $CH_3C(O)-$, $-CN$, CH_3SO_2- , CF_3SO_2- , R^{19} -Phenyl, R^{19} -Benzyl, $CH_3C(=NOCH_3)-$, $CH_3C(=NOCH_2CH_3)-$,



, $-NH_2$, $-NHCOCF_3$, $-NHCONH(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-NHCO(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-NHSO_2(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



, wobei X $-O-$, $-NH-$ oder $-N(CH_3)-$ ist;

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C_1 - bis C_6)-Alkyl, Halogen, $-NR^{20}R^{21}$, $-OH$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-O$ -Acyl und $-OCF_3$;

R^9 R^7 , Wasserstoff, Phenyl, $-NO_2$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CHO$, $-CH=NOR^{20}$, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$, $-NHCONH(Chlor-(C_1$ - bis $C_6)$ alkyl, $-NHCONH((C_3$ - bis $C_{10})$ -Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)alkyl), $-NHCO(C_1$ - bis C_6)Alkyl, $-NHCOCF_3$, $-NHSO_2N((C_1$ - bis $C_6)$ Alkyl) $_2$, $-NHSO_2(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, $-N(SO_2CF_3)_2$, $-NHCO_2(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$, $-SO_2R^{23}$, $-SO_2NH(C_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-OSO_2(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, $-OSO_2CF_3$, Hydroxy (C_1 - bis C_6)-alkyl, $-CONR^{20}R^{21}$, $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$, $-OCONH(C_1$ - bis $C_6)$ -Alkyl, $-CO_2R^{20}$, $-Si(CH_3)_3$ oder $-B(OC(CH_3)_2)_2$ ist;

R^{10} (C_1 - bis C_6)-Alkyl, $-NH_2$ oder R^{12} -Phenyl ist;

R^{12} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C_1 - bis C_6)-Alkyl, $-CF_3$, $-CO_2R^{20}$, $-CN$, (C_1 - bis C_6)-Alkoxy und Halogen;

R^{13} , R^{14} , R^{15} und R^{16} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C_1 - bis C_6)-Alkyl;

R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C_1 - bis C_6 -Alkyl, oder R^{17} und

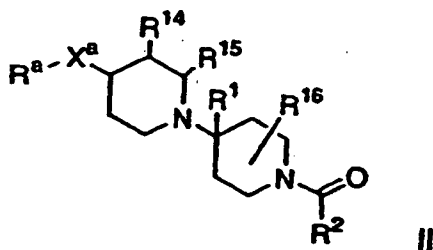
R^{18} zusammen eine C_2 - bis C_5 -Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R^{19} R^6 -Phenyl, R^6 -Heteroaryl, R^6 -Naphthyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, (C_3 - bis C_{10})-Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)-alkyl oder (C_1 - bis C_6)-Alkoxy(C_1 - bis C_6)-alkyl ist;

R^{20} , R^{21} und R^{22} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C_1 - bis C_6 -Alkyl; und

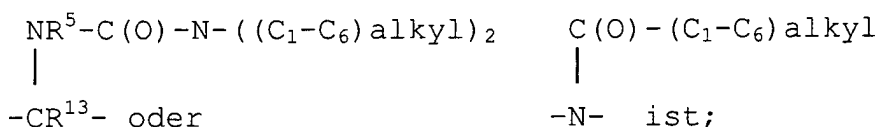
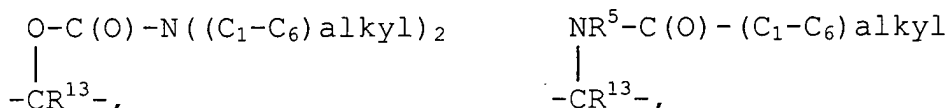
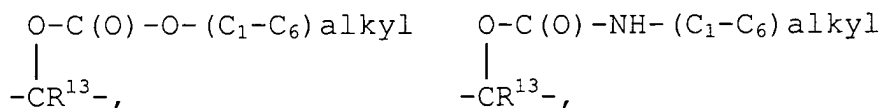
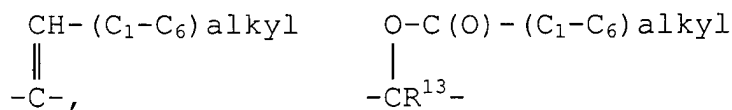
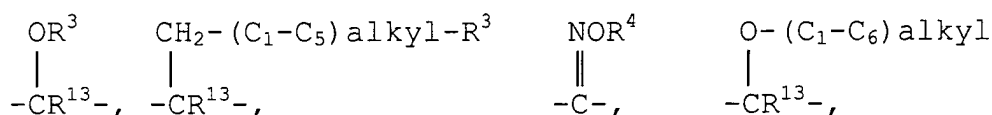
R^{23} C_1 - bis C_6 -Alkyl oder Phenyl ist;

und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel II wiedergegeben werden,



oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

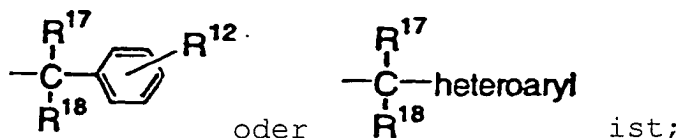
(1) X^a $-C(R^{13})_2$, $-C(R^{13})(R^{19})$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $N((C_1$ - bis $C_6)$ -alkyl)-,



R^a R^{6a} -Phenyl, R^{6a} -Pyridyl, R^{6a} -Thiophenyl oder R^{6a} -Naphthyl ist;

R^1 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl oder C_2 - bis C_6 -Alkenyl ist;

R^2 R^7 , R^8 , R^9 -Phenyl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R^7 , R^8 , R^9 -substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R^{10} , R^{11} -substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

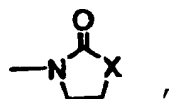


R^3 R^{10} -Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Thiazolyl ist;

R^4 Wasserstoff, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Fluor- C_1 - bis C_6 -alkyl, Cyclopropylmethyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} - (\text{C}_1$ - bis C_6)-Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_1$ - bis C_6)-Alkyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - bis C_6)-Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1$ - bis C_6) Alkyl) $_2$ ist;

R^5 und R^{11} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $(\text{C}_1$ - bis C_6)-Alkyl;

R^{6a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{O}-$, $-\text{CN}$, CF_3SO_2- , R^{12} -Phenyl, $-\text{NHCOCF}_3$, 5-gliedrigem Heteroaryl und



wobei X $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ist;

R^6 unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus R^{6a} und CH_3SO_2- ;

R^7 und R^8 unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus $(\text{C}_1$ - bis C_6)-Alkyl, Halogen, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}$ -Acyl und $-\text{OCF}_3$;

R^9 R^7 , Wasserstoff, Phenyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{NHCONH}(\text{Chlor} - (\text{C}_1$ - bis C_6)alkyl, $-\text{NHCONH}((\text{C}_3$ - bis $\text{C}_{10})$ -Cycloalkyl(C_1 - bis C_6)alkyl), $-\text{NHCO}(\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl) $_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl, C_3 - bis C_{10} -Cycloalkyl, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - bis C_6 -Alkyl), $-\text{OSO}_2(\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, Hydroxy $(\text{C}_1$ - bis C_6)alkyl, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCONH}(\text{C}_1$ - bis C_6)Alkyl, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ ist;

R^{10} $(\text{C}_1$ - bis $\text{C}_6)$ -Alkyl, $-\text{NH}_2$ oder R^{12} -Phenyl ist;

R^{12} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $(\text{C}_1$ -

bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R²⁰, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁷ und

R¹⁸ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

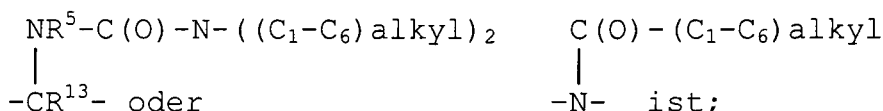
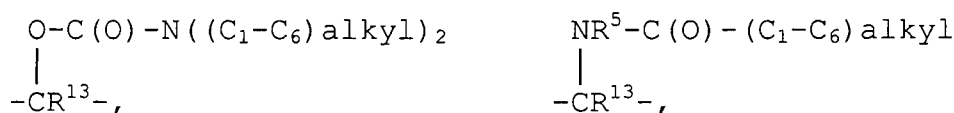
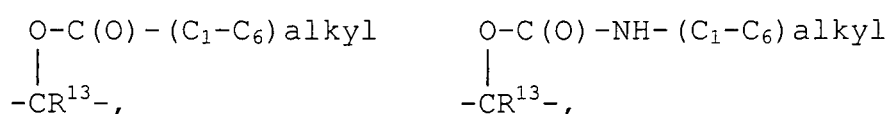
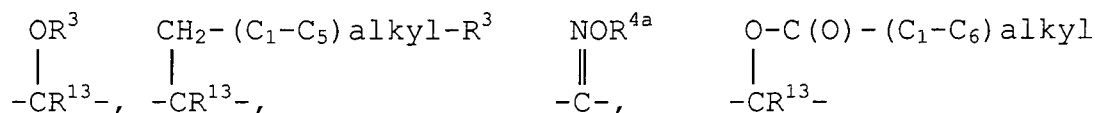
R¹⁹ R⁶-Phenyl, R⁶-Heteroaryl, R⁶-Naphthyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, (C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)-alkyl oder (C₁- bis C₆)-Alkoxy(C₁- bis C₆)-alkyl ist;

R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

R²³ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2):

X^a -C(R¹³)(R¹⁹)-, -C(O)-, -O-, -NH-, N((C₁- bis C₆)-alkyl)-,

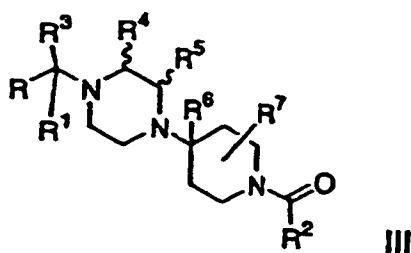


R^a R^{6b}-Phenyl, R^{6b}-Pyridyl oder R^{6b}-Thiophenyl ist;

R^{4a} Fluor-C₁- bis C₆-alkyl, Cyclopropylmethyl, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂-O-(C₁-bis C₆)-alkyl, -CH₂C(O)-O-(C₁- bis C₆)-alkyl, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)-NH-(C₁- bis C₆)-alkyl, -CH₂C(O)-NH-((C₁- bis C₆)-alkyl)₂ ist;

R^{6b} CH₃SO₂- ist und R¹, R², R³, R⁵, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁹ wie in II(1) definiert sind;

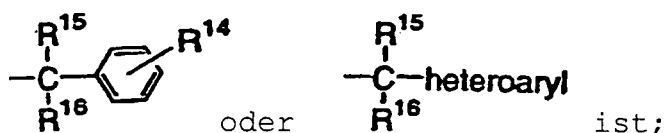
und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel III wiedergegeben werden,



R⁸-Phenyl, R⁸-Pyridyl, R⁸-Thiophenyl oder R⁸-Naphthyl ist;

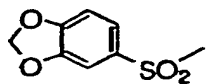
R¹ Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl ist;

R² R⁹, R¹⁰, R¹¹-Phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R¹², R¹³-substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

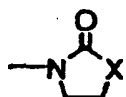


R³ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, (C₁- bis C₆)-Alkoxy-(C₁- bis C₆)-alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, C₃- bis C₁₀-Cyc-

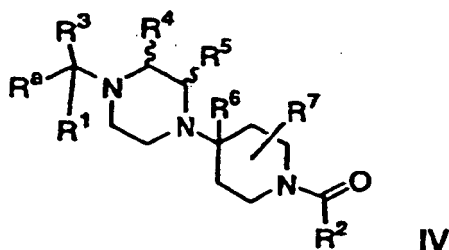
loalkyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Phenyl, R⁸-Phenyl (C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Naphthyl, R⁸-Naphthyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Heteroaryl oder R⁸-Heteroaryl(C₁- bis C₆)alkyl ist;
 R⁴, R⁵, R⁷ und R¹³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁- bis C₆)-Alkyl;
 R⁶ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;
 R⁸ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



-NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und

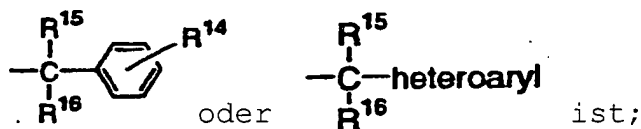


sind, wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃;
 R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor-(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃- bis C₁₀)-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁-bis C₆)alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)-Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy (C₁-bis C₆)-alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)-Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;
 R¹² (C₁- bis C₆)-Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;
 R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)-Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)-Alkoxy und Halogen;
 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiroring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;
 R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und
 R²⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist;
 und wobei in den CCR5-Antagonistverbindungen, die durch die Strukturformel IV



wiedergegeben werden, oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon,

(1) R^a R^{8a}-Phenyl, R^{8b}-Pyridyl, R^{8b}-Thiophenyl oder R⁸-Naphthyl ist;
 R¹ Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl ist;
 R² R⁹, R¹⁰, R¹¹-Phenyl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl; R⁹, R¹⁰, R¹¹-substituiertes 6-gliedriges Heteroaryl-N-oxid; R¹², R¹³-substituiertes 5-gliedriges Heteroaryl; Naphthyl; Fluorenyl; Diphenylmethyl;

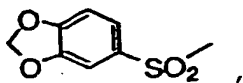


R³ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, (C₁- bis C₆) Alkoxy (C₁- bis C₆)alkyl; C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Phenyl, R⁸-Phenyl(C₁- bis C₆)alkyl, R⁸-Naphthyl, R⁸-Naphthyl(C₁- bis C₆)-alkyl; R⁸-Heteroaryl oder R⁸-Heteroaryl(C₁- bis C₆)alkyl ist;
 R⁴, R⁵, R⁷ und R¹³ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und (C₁-bis C₆)-Al-

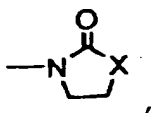
kyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₂- bis C₆-Alkenyl ist;

R⁸ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CH₃SO₂-, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),

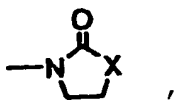


, -NH₂, -NHCOCF₃, -NHCONH(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆-Alkyl), -NHSO₂(C₁- bis C₆-Alkyl), 5-gliedrigem Heteroaryl und



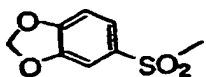
wobei X -O-, -NH- oder -N(CH₃)- ist;

R^{8a} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, CF₃O-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-Phenyl, -NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und

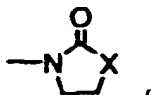


wobei X wie zuvor definiert ist;

R^{8b} 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, -CF₃, CF₃O-, CH₃C(O)-, -CN, CF₃SO₂-, R¹⁴-Benzyl, CH₃C(=NOCH₃), CH₃C(=NOCH₂CH₃),



, -NHCOCF₃, 5-gliedrigem Heteroaryl und



wobei X wie zuvor definiert ist;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus (C₁- bis C₆)-Alkyl, Halogen, -NR¹⁷R¹⁸, -OH, -CF₃, -OCH₃, -O-Acyl, -OCF₃ und -Si(CH₃)₃;

R¹¹ R⁹, Wasserstoff, Phenyl, -NO₂, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CHO, -CH=NOR¹⁷, Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, -N(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹, -NHCONH(Chlor(C₁- bis C₆)alkyl), -NHCONH((C₃- bis C₁₀) Cycloalkyl (C₁- bis C₆)alkyl), -NHCO(C₁- bis C₆)Alkyl, -NHCOCF₃, -NHSO₂N((C₁- bis C₆)Alkyl)₂, -NHSO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, -N(SO₂CF₃)₂, -NHCO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, C₃- bis C₁₀-Cycloalkyl, -SR²⁰, -SOR²⁰, -SO₂R²⁰, -SO₂NH(C₁- bis C₆-Alkyl), -OSO₂(C₁- bis C₆)Alkyl, -OSO₂CF₃, Hydroxy(C₁- bis C₆)alkyl, -CONR¹⁷R¹⁸, -CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂, -OCONH(C₁- bis C₆)Alkyl, -CO₂R¹⁷, -Si(CH₃)₃ oder -B(OC(CH₃)₂)₂ ist;

R¹² (C₁- bis C₆)Alkyl, -NH₂ oder R¹⁴-Phenyl ist;

R¹⁴ 1 bis 3 Substituenten ist, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C₁- bis C₆)Alkyl, -CF₃, -CO₂R¹⁷, -CN, (C₁- bis C₆)Alkoxy und Halogen;

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und C₁- bis C₆-Alkyl, oder R¹⁵ und

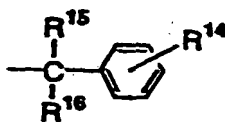
R¹⁶ zusammen eine C₂- bis C₅-Alkylengruppe sind und mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, einen Spiring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden;

R¹⁷, R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H und C₁- bis C₆-Alkyl; und

R²⁰ C₁- bis C₆-Alkyl oder Phenyl ist; oder

(2) R^a R⁸-Phenyl, R⁸-Pyridyl oder R⁸-Thiophenyl ist;

R² Fluorenyl, Diphenylmethyl,



oder



und $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ und R^{20} wie in IV(1) definiert sind.

12. Verwendung nach Anspruch 11, bei der die Patienten behandlungserfahrene Patienten oder Erstbehandlungspatienten sind.

13. Verwendung nach Anspruch 11, bei der die Patienten pädiatrische behandlungserfahrene Patienten oder Erstbehandlungspatienten sind.

14. Verwendung nach Anspruch 11, bei der das zu verabreichende pegylierte Interferon- α pegyliertes Interferon- α -2a oder pegyliertes Interferon- α -2b ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, bei der das zu verabreichende pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon- α -2b ist und wobei die Menge an zu verabreichendem pegyliertem Interferon- α -2b im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 9,0 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,5 bis etwa 3,0 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche und besonders bevorzugt im Bereich von etwa 0,75 bis etwa 1,5 Mikrogramm pro Kilogramm pro Woche liegt.

16. Verwendung nach Anspruch 14, bei der das zu verabreichende pegylierte Interferon- α ein pegyliertes Interferon- α -2a ist und wobei die Menge an zu verabreichendem pegyliertem Interferon- α -2a im Bereich von etwa 50 bis etwa 500 Mikrogramm pro Woche, vorzugsweise im Bereich von etwa 150 bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche und besonders bevorzugt im Bereich von etwa 180 bis etwa 250 Mikrogramm pro Woche, oder vorzugsweise im Bereich von etwa 150 bis etwa 180 Mikrogramm pro Woche liegt.

17. Verwendung nach Anspruch 11, bei der der Patient ein pädiatrischer Patient ist und die Menge an Ribavirin im Bereich von etwa 8 bis etwa 15 mg pro Kilogramm pro Tag in aufgeteilten Dosen liegt.

18. Verwendung nach Anspruch 11, bei der die Menge an Ribavirin etwa 400 bis etwa 1600 mg pro Tag, vorzugsweise etwa 600 bis etwa 1200 mg/Tag oder etwa 800 bis etwa 1200 mg/Tag und am meisten bevorzugt etwa 1000 bis etwa 1200 mg/kg pro Tag beträgt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen