

P02 02 734

73.483/BE

A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá kombinációjának
alkalmazása HIV-terápiára**

A találmány tárgya pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1-fertőzött, illetve pegilezett alfa-interferon, egy CCR5 antagonistá, ribavirin és a HAART hatóanyagai alkalmazása a HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására. A kezelés pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségének, egy CCR5 antagonistá terápiásan hatásos mennyiségének, valamint adott esetben ribavirin és más anti-HIV-1 hatóanyagok terápiásan hatásos, a HIV-1-RNS, illetve a HCV-RNS csökkentéséhez elegendő mennyiségének egymással összefüggő beadásából áll.

A2

P02 02 73 4

**Pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá kombinációjának
alkalmazása HIV terápiára**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1, valamint HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására. A kezelés pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségének és egy CCR5 antagonistá terápiásan hatásos, a HIV-1-RNS csökkentéséhez elegendő mennyiségének egymással összefüggő beadásából áll.

Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus (HIV-1), amely a szerzett immunhiányos szindróma (AIDS) néven ismert betegség okozója, minden kétséget kizárólag globális egészségügyi krízist váltott ki, és bár a gyógyszeres terápiá jelenleg a betegség progresszióját lassító eredményekkel dicsekedhet, továbbra is fontos cél, hogy a vírus leküzdésére biztonságosabb, hatékonyabb és kevésbé költséges módszereket találjunk.

Azt már korábban közölték, hogy a CCR5 génnek a HIV-fertőzéssel szemben mutatott rezisztenciában szerepe van. A HIV-fertőzés úgy alakul ki, hogy a vírus a CD4 celluláris receptorral és egy másodlagos kemokin koreceptor-molekulával kölcsönhatásra lépve a célsejt membránjához kapcsolódik, és ezt követi a fertőzött sejtek replikációja, valamint a véráram és más szövetek útján történő disszeminációja. Különböző kemokin receptorok léteznek, azonban a különösen patogén törzsnek tartott makrofág-trópusi HIV esetében, amelynek in vitro replikációja jelenti a fertőzés kezdeti szakaszát, a CCR5 az a kulcsszerepet betöltő kemokin receptor, amely feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a HIV

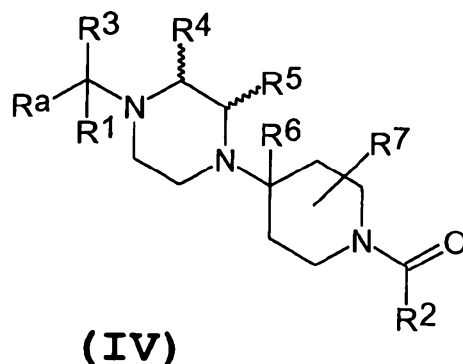
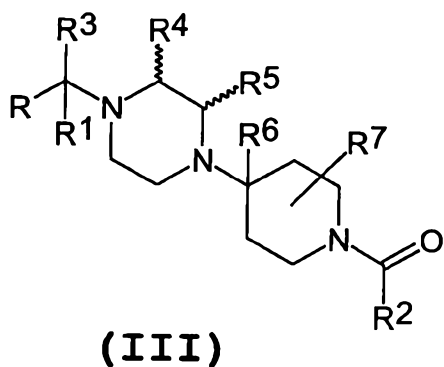
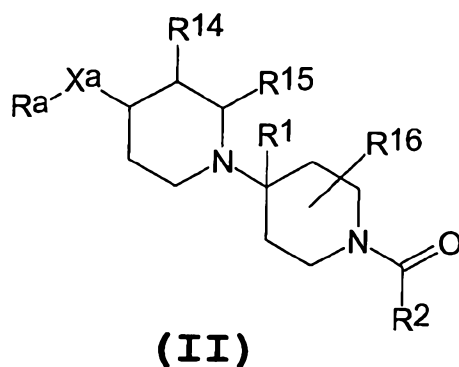
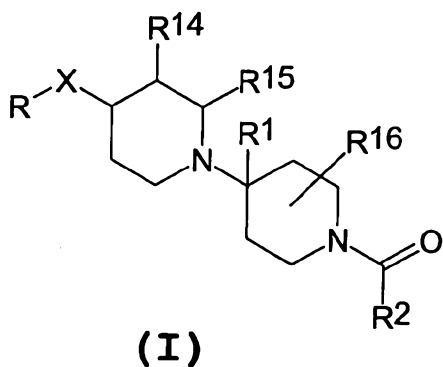
behatoljon a sejtbe. Következésképpen, ha sikerül kiküszöbölni a CCR5 vírusreceptor és a HIV közötti kölcsönhatás létrejöttét, megakadályozhatjuk a HIV behatolását a sejtbe. A találmány tárgyát képezi tehát CCR5 antagonistá hatású kis molekulák és pegilezett alfa-interferon együttes alkalmazása HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére.

A-M. Vandamme és munkatársai [lásd Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187-203 (1998)] emberek HIV-1-fertőzésének klinikai kezelésére közzétettek egy jelenleg általánosan elfogadott eljárást, amely abból áll, hogy legalább 3 hatóanyag kombinációját alkalmazzák, és ezt az eljárást nagyon hatásos antiretrovirális terápiának nevezték el, jelölésére pedig a HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) betűszót használják. A HAART magában foglalja egy nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI), egy nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) és egy HIV-proteáz inhibitor (PI) alkalmazását.

Az együttműködésre kész, de korábban gyógyszeresen nem kezelt pácienseknél a HAART hatásosnak bizonyult a mortalitás és a HIV-1-fertőzés AIDS-hez vezető progressziójának csökkentésében. Mindazonáltal ez az úgynevezett multidrug-terápia sem képes eliminálni a szervezetből a vírust, azaz a HIV-1-et, és a hosszan tartó gyógyszeres kezelés végül is rendszerint multidrug rezisztenciához vezet. A probléma megoldása ezért a HIV-1-fertőzés hatékonyabb kezelésére szolgáló, új gyógyszeres terápia kifejlesztésétől várható.

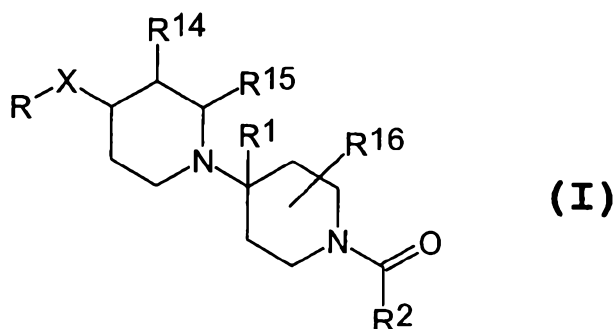
A találmány tárgya tehát pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

Pontosabb meghatározásra törekedve úgy is fogalmazhatunk, hogy a találmány tárgya pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonisták alkalmazása HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amikor is a CCR5 antagonisták az



általános képletekkel ábrázolható vegyületek és gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóik közül kerül ki; azaz

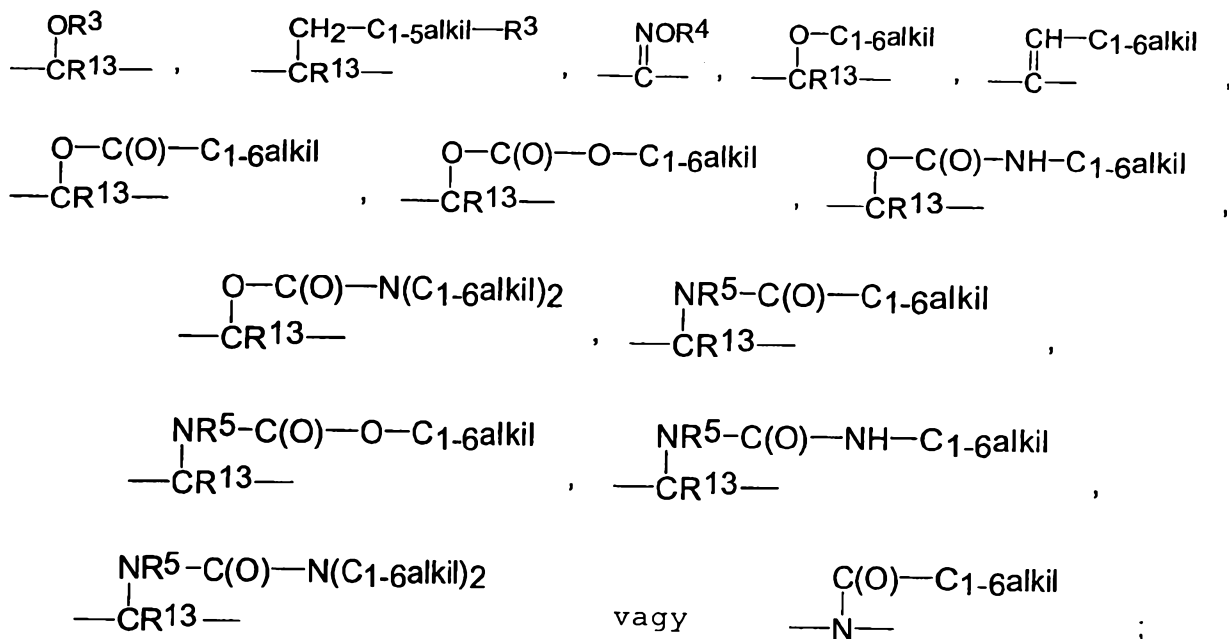
a CCR5 antagonisták egy olyan



általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható
sója, amelynek képletében

X jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

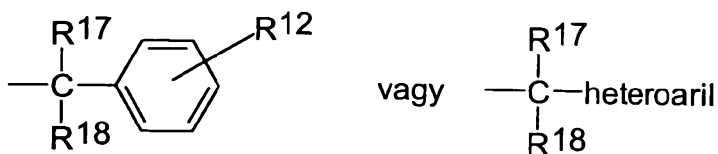
$-N-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,



R jelentése R^6 -fenil-, R^6 -piridil-, R^6 -tienil- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;

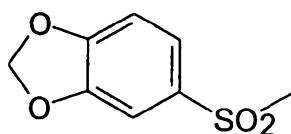
R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^2 jelentése $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -szubsztituált fenilcsoport, $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, $\text{R}^{10}, \text{R}^{11}$ -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,

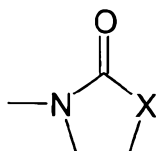


általános képletű csoport;

- R^3 jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos fluor-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;
- R^5 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^6 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetyl)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



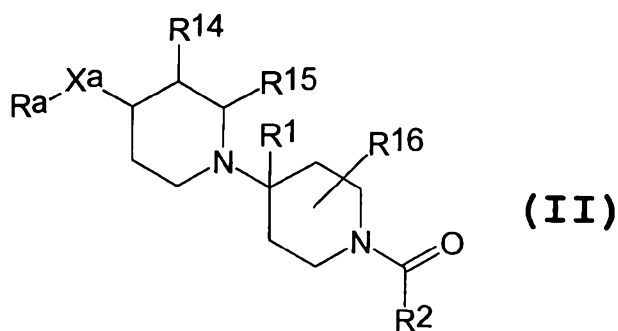
általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$ vagy $-SO_2R^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;

- R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-\text{CO}_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;
- R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és
- R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy a CCR5 antagonisták egy olyan

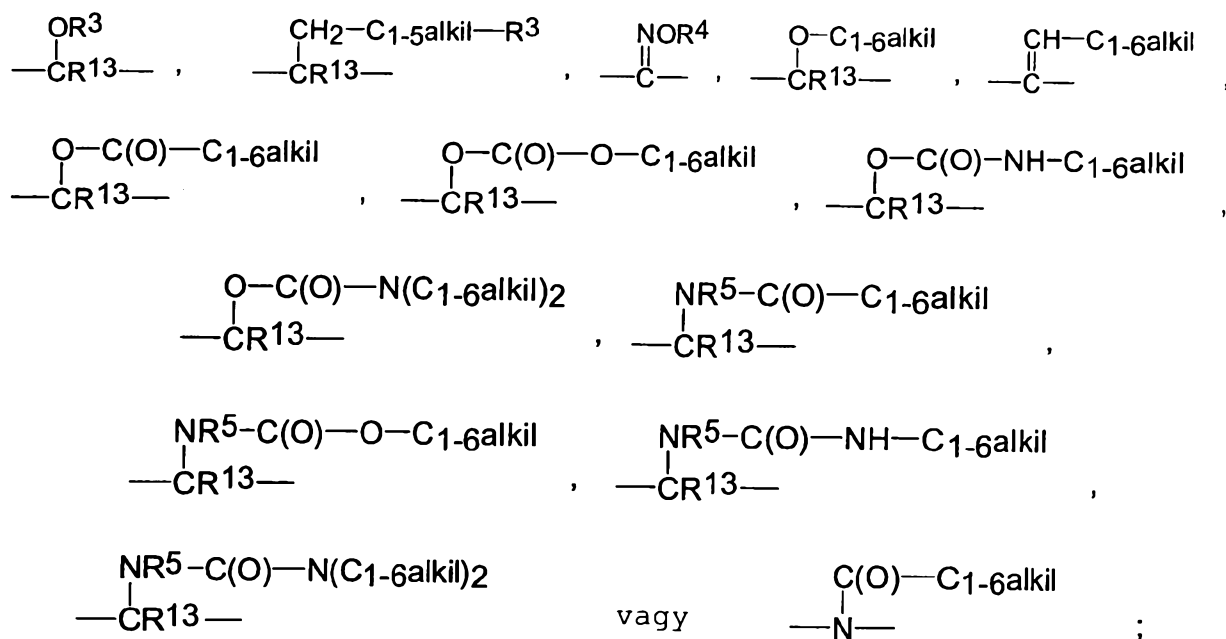


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek képletében

(1):

X^a jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

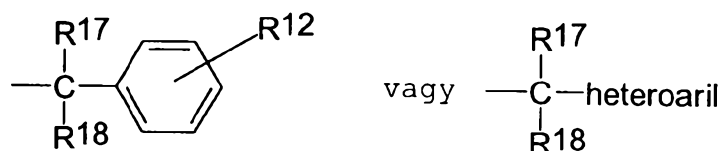
$-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,



R^a jelentése R^{6a} -fenil-, R^{6a} -piridil-, R^{6a} -tienil- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^2 jelentése R^7, R^8, R^9 -szubsztituált fenilcsoport, R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,

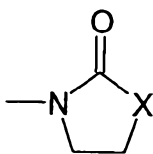


R³ jelentése R¹⁰-fenil- általános képletű csoport, piridil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy tiazolilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos fluor-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxietil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R⁵ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{6a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R¹²-fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R⁶ jelentése mindentől függetlenül -R^{6a} általános képletű csoport vagy metil-szulfonil-csoport;

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-
csoport, halogénatom, -NR²⁰R²¹ általános képletű csoport vagy
hidroxi-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-
-metoxi-csoport;

- R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$ vagy $-SO_2R^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;
- R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

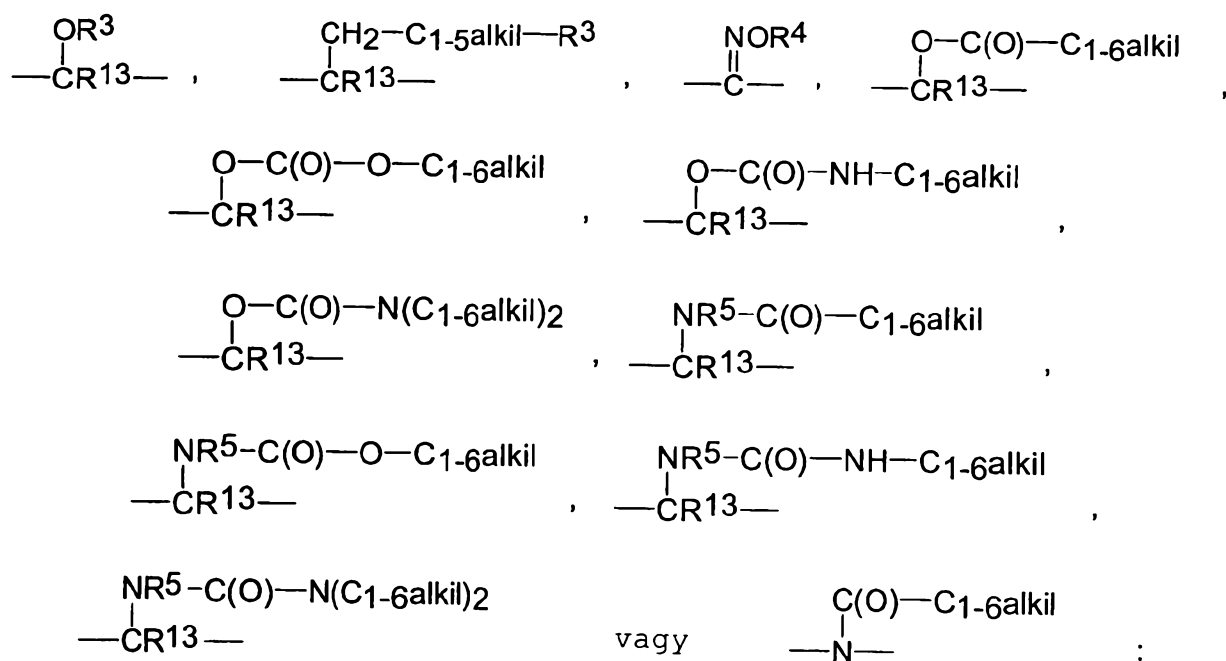
R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy
(2):

X^a jelentése $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonil-csoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

$-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,

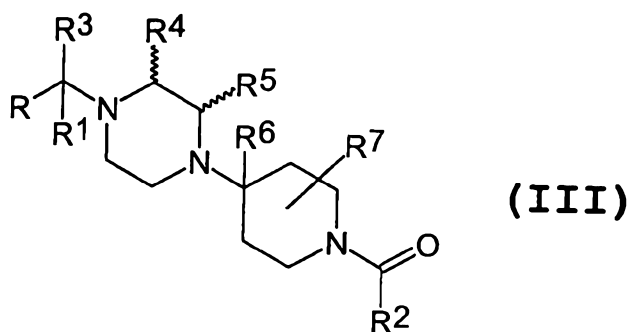


R^a jelentése R^{6b} -fenil-, R^{6b} -piridil- vagy R^{6b} -tienil- általános képletű csoport;

R^{4a} jelentése 1-6 szénatomos fluoro-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R^{6b} jelentése metil-szulfonil-csoport; és

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} és R^{19} jelentése azonos a (II) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal; vagy a CCR5 antagonistá egy olyan

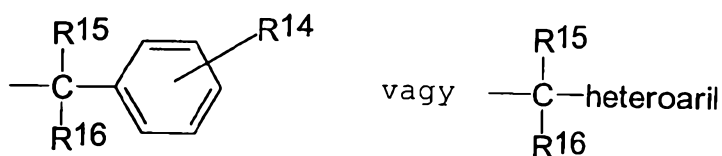


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

R jelentése R^8 -fenil-, R^8 -piridil-, R^8 -tienil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált fenilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidből származtatható csoport, R^{12}, R^{13} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



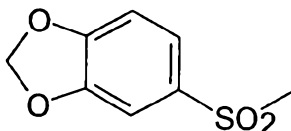
általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R^8 -fenil-, R^8 -fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -naftil-, R^8 -naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -heteroaril- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

R^4 , R^5 , R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

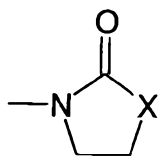
R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztitúens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetil)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport,

5-tagú heteroarilcsoport vagy

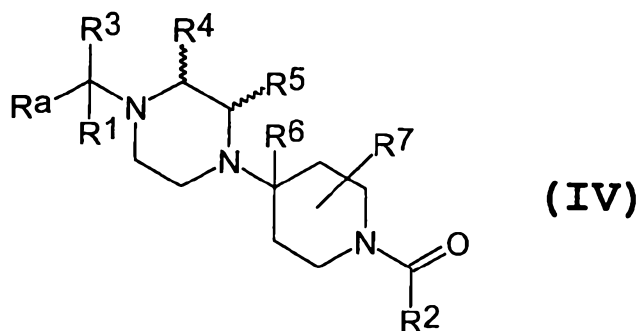


általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;

R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formil-csoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy $-SO_2R^{20}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport,

- trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;
- R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{14} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{14} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{15} és R^{16} együttesen 2-5 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;
- R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és
- R^{20} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;
- vagy a CCR5 antagonistá egy olyan

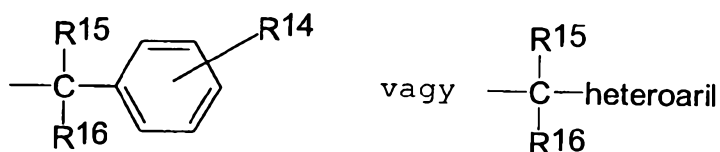


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

(1):

- R^a jelentése R^{8a} -fenil-, R^{8b} -piridil-, R^{8b} -tienil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport;
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált fenilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, R^{12}, R^{13} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



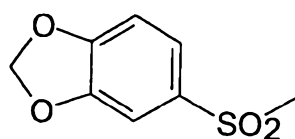
általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R^8 -fenil-, R^8 -fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -naftil-, R^8 -naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -heteroaril- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

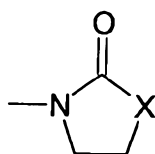
R^4, R^5, R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,

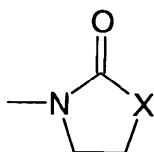


képletű csoport, amino-, (trifluor-acetil)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

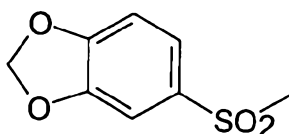
R^{8a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



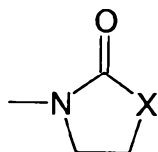
általános képletű csoport, amelyben X a fent megadott jelentésű;

R^{8b} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-

-etil-csoport,



képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X a fent megadottakat jelenti;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;

R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formil-csoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy

-SO₂R²⁰ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, -CONR¹⁷R¹⁸ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, -CO₂R¹⁷ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R¹² jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R¹⁴-fenil- általános képletű csoport;

R¹⁴ jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, -CO₂R¹⁷ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;

R¹⁵ és R¹⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R¹⁵ és R¹⁶ együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiro szerkezetű gyűrűt képez;

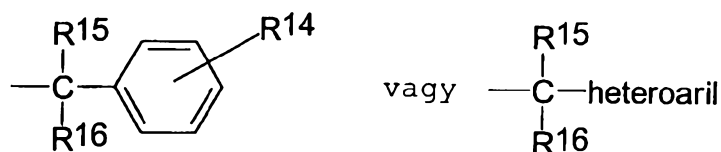
R¹⁷, R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R²⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy

(2):

R^a jelentése R⁸-fenil-, R⁸-piridil- vagy R⁸-tienil- általános képletű csoport;

R² jelentése fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



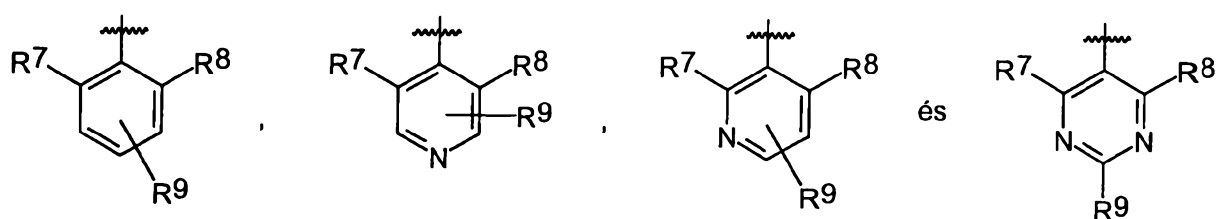
általános képletű csoport; és

$\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{18}, \text{R}^{19}$ és R^{20} jelentése a (IV) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal azonos.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése R^6 -fenil- általános képletű csoport, és különösen előnyös, ha R^6 egyetlen szubsztituenst jelent, de kiváltképpen előnyös, ha R^6 4-helyzetű szubsztituenst jelent. Ugyancsak előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $\text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}$ és R^{16} jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, különösen hidrogénatom. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében X jelentése $-\text{CHOR}^3-$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ vagy $-\text{C}(=\text{NOR}^4)-$ általános képletű csoport. R^3 előnyös jelentése piridil-, különösen 2-piridil-csoport, R^4 előnyös jelentése 1-6 szénatomos alkil-, kiváltképpen metil-, etil- vagy izopropilcsoport, R^{13} előnyös jelentése hidrogénatom, és R^{19} előnyös jelentése R^6 -fenil- általános képletű csoport. Az (I) általános képletben R^1 előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot, mindenekelőtt metilcsoportot jelent.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -szubsztituált piridilcsoport vagy a megfelelő N-oxidból származtatható csoport vagy $\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ -szubsztituált pirimidinilcsoport. Olyan esetben, amikor R^2 piridilcsoportot jelent, előnyös a 3- vagy 4-piridil-csoport, és olyan esetben,

amikor R^2 pirimidinilcsoportot jelent, előnyös az 5-pirimidinil-csoport. Az R^7 és R^8 szimbólumokkal jelölt szubsztituenseket előnyösen azok a gyűrűtag szénatomok hordozzák, amelyek szomszédosak a gyűrűt a molekula többi részével összekapcsoló szénatommal, míg az R^9 szimbólummal jelölt szubsztituens bármely másik nem szubsztituált gyűrűtag szénatomhoz kapcsolódhat, például úgy, ahogyan azt az



általános képletek mutatják.

Az R^7 és R^8 szimbólumoknak megfelelő szubsztituensek közül előnyösek az 1-6 szénatomos alkilcsoportok, különösen a metilcsoport, a halogénatomok, különösen a klóratom, valamint az aminocsoport. R^9 előnyös jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok a (II) általános képletű (1) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^a jelentése R^{6a} -fenil- általános képletű csoport, és különösen előnyös, ha R^{6a} egyetlen szubsztituenst jelent, továbbá kiváltképpen előnyös, ha R^{6a} 4-helyzetű szubsztituenst jelent. Ugyancsak előnyösek azok a (II) általános képletű (1) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében X^a jelentése $-\text{CHOR}^3-$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ vagy $-\text{C}(=\text{NOR}^4)$ általános képletű csoport. R^3 előnyös jelentése piridil-, különösen 2-piridil-csoport, R^4 előnyös jelentése 1-6 szénatomos alkil-, kiváltképpen metil-, etil- vagy izopropilcsoport, R^{13} előnyös jelentése hidrogénatom, és R^{19} előnyös jelentése R^6 -fenil- általános képletű csoport. A (II) általános képletű (1) pont szerinti vegyületek

esetében R^1 előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot, mindenekelőtt metilcsoportot jelent, és ugyancsak a (II) általános képletű (1) pont szerinti vegyületekre vonatkozóan R^{14} , R^{15} és R^{16} előnyös jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok a (II) általános képletű (2) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^a jelentése R^{6b} -fenil- általános képletű csoport, és különösen előnyös, ha R^{6b} egyetlen szubsztituenst jelent, de kiváltképpen előnyös, ha R^{6b} 4-helyzetű szubsztituenst jelent. Ugyancsak előnyösek azok a (II) általános képletű (2) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében X^a jelentése $-\text{CHOR}^3-$, $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ vagy $-\text{C}(=\text{NOR}^{4a})$ általános képletű csoport. R^3 előnyös jelentése piridil-, különösen 2-piridil-csoport, R^{4a} előnyös jelentése ciklopropil-metil- vagy trifluor-etil-csoport, R^{13} előnyös jelentése hidrogénatom, és R^{19} előnyös jelentése R^6 -fenil- általános képletű csoport. A (II) általános képletű (2) pont szerinti vegyületek esetében R^1 előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoportot, mindenekelőtt metilcsoportot jelent, és a (II) általános képletű (2) pont szerinti vegyületekre vonatkozóan is R^{14} , R^{15} és R^{16} előnyös jelentése hidrogénatom.

A (II) általános képletű (1) és (2) pont szerinti vegyületek közül előnyösek, amelyek képletében R^2 jelentése R^7, R^8, R^9 -szubsztituált fenilcsoport, R^7, R^8, R^9 -szubsztituált piridilcsoport vagy a megfelelő N-oxidből származtatható csoport vagy R^7, R^8, R^9 -szubsztituált pirimidinilcsoport. Ha R^2 piridilcsoportot jelent, a 3- vagy 4-piridil-csoportot tartjuk előnyösnek, és olyan esetben, amikor R^2 jelentése pirimidinilcsoport, előnyös az 5-pirimidinil-csoport. Az R^7 és R^8 szimbólumokkal jelölt szubsztituenst

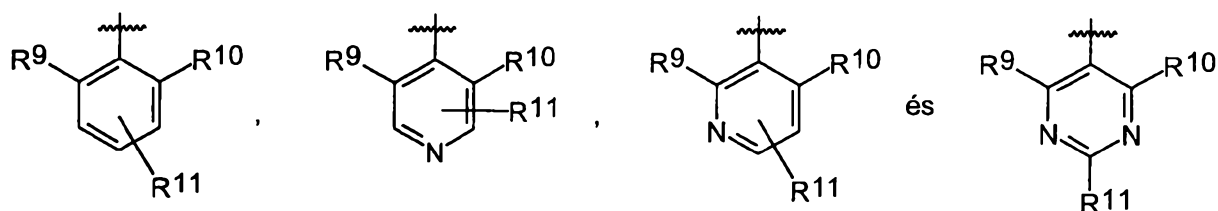
tituenseket előnyösen azok a gyűrűtag szénatomok hordozzák, amelyek szomszédosak a gyűrűt a molekula többi részével összekapcsoló szénatommal, míg az R^9 szimbólummal jelölt szubsztituens bármely másik nem szubsztituált gyűrűtag szénatomhoz kapcsolódhat, például úgy, ahogyan azt az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban bemutattuk.

A (II) általános képletű vegyületeknél az R^7 és R^8 szimbólumoknak megfelelő szubsztituensek közül előnyösek az 1-6 szénatomos alkilcsoportok, különösen a metilcsoport, a halogénatomok, különösen a klóratom, valamint az aminocsoport. R^9 előnyös jelentése hidrogénatom.

Előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése R^8 -fenil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport, és különösen előnyös, ha R^8 egyetlen szubsztituenst jelent, továbbá kiváltképpen előnyösen R^8 4-helyzetű szubsztituenst jelent. Az R^8 -fenil- általános képletű csoportban R^8 jelentése előnyösen trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, metil-szulfonil-, acetil-, vagy 1-(metoxi-imino)-etil-csoport, valamint bróm vagy jódatom. Az R^8 -naftil- általános képletű csoportban R^8 előnyösen 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent. Előnyösek azonfelül azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^8 -fenil-, R^8 -benzil- vagy R^8 -piridil- általános képletű csoport; és még előnyösebben R^3 metil-, etil-, fenil-, benzil- vagy piridilcsoportot jelent. R^1 előnyös jelentése hidrogénatom. A (III) általános képletű vegyületekre vonatkozóan R^6 előnyös jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, de különösen metil-

csoport, R^4 előnyös jelentése metilcsoport, R^5 és R^7 előnyös jelentése pedig hidrogénatom.

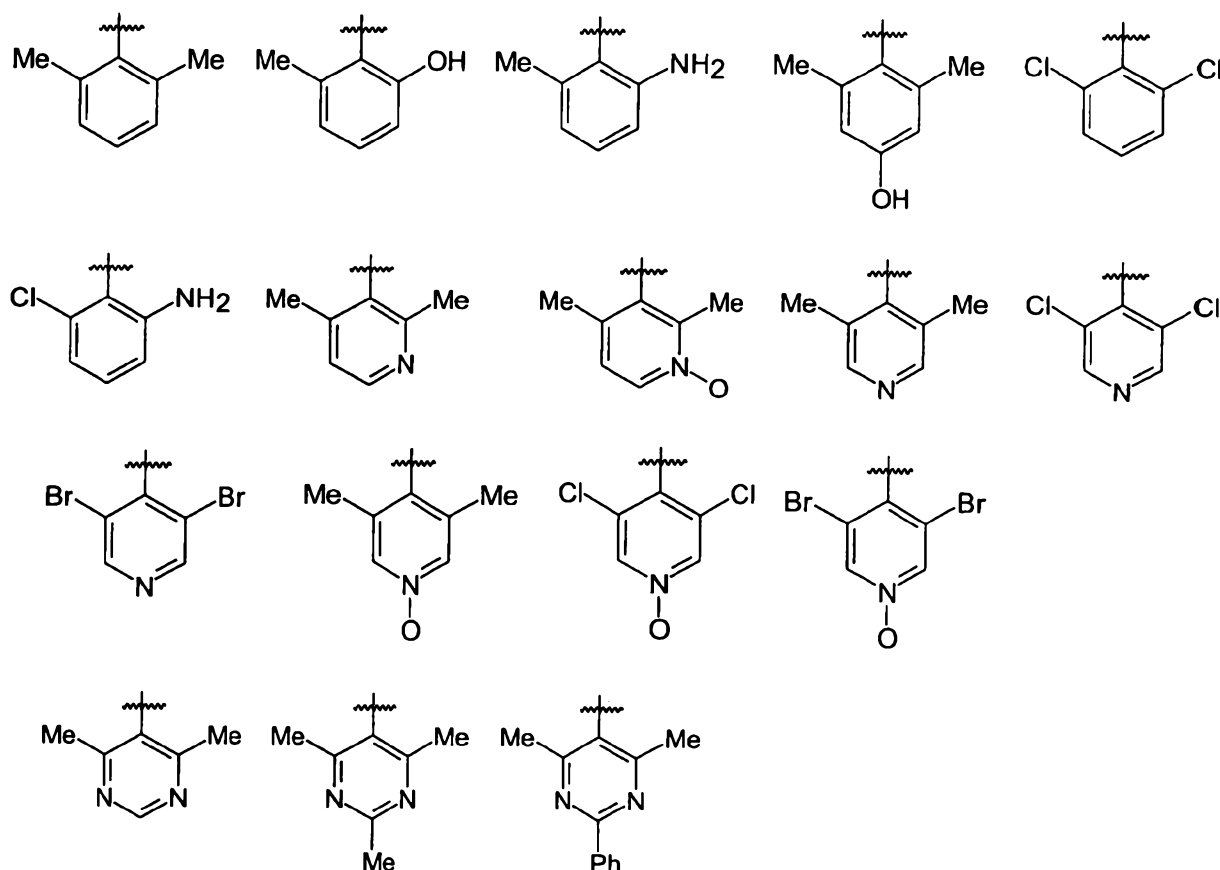
A (III) általános képletű vegyületek közül előnyösek, amelyek képletében R^2 jelentése R^7, R^8, R^9 -szubsztituált fenilcsoport, R^7, R^8, R^9 -szubsztituált piridilcsoport vagy a megfelelő N-oxidból származtatható csoport vagy R^7, R^8, R^9 -szubsztituált pirimidinilcsoport. Ha R^2 jelentése piridilcsoport, a 3- vagy 4-piridilcsoportot tartjuk előnyösnek, és olyan esetben, amikor R^2 pirimidinilcsoportot jelent, az 5-pirimidinilcsoport előnyös. Az R^9 és R^{10} szimbólumokkal jelölt szubsztituenseket előnyösen azok a gyűrűtag szénatomok hordozzák, amelyek szomszédosak a gyűrűnek a molekula többi részéhez kapcsolódó szénatomjával, az R^{11} szimbólummal jelölt szubsztituens pedig bármely másik nem szubsztituált gyűrűtag szénatomhoz kapcsolódhat, például úgy, ahogyan azt az



általános képletek szemléltetik.

Az R^9 és R^{10} szimbólumoknak megfelelő szubsztituensek közül előnyösek az 1-6 szénatomos alkilcsoportok, különösen a metilcsoport, a halogénatomok, különösen a klór- és brómatom, valamint a hidroxil- és az aminocsoport. Olyan esetben, amikor R^2 fenilcsoportot jelent, R^{11} előnyös jelentése hidrogénatom vagy hidroxycsoport, amikor R^2 piridilcsoportot jelent, R^{11} előnyös jelentése hidrogénatom, és amikor R^2 pirimidinilcsoportot jelent, R^{11}

előnyös jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy fenilcsoport. R^2 jelentéseként különösen előnyösek például a következő képletű csoportok:



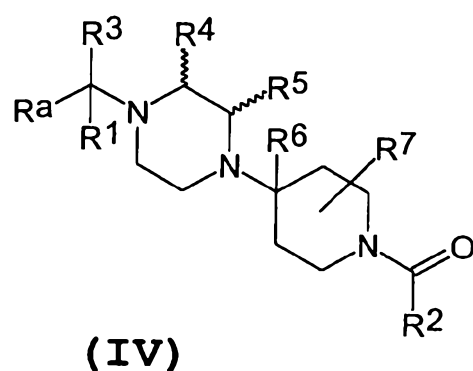
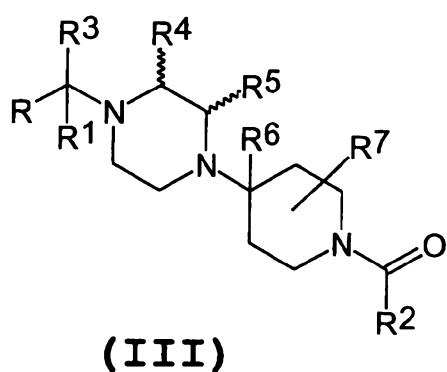
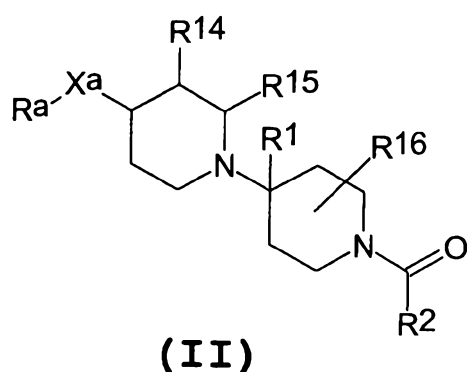
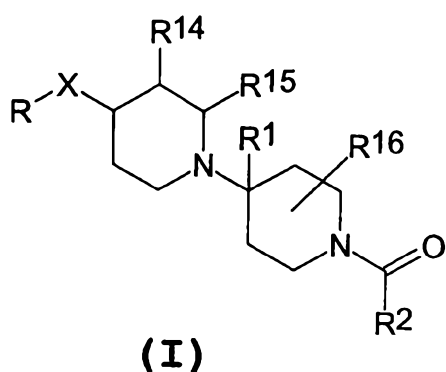
A (IV) általános képletű vegyületek közül az (1) pont alatt meghatározottak előnyösek.

Különösen előnyösek azok a (IV) általános képletű (1) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^a jelentése R^{8a} -fenil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport, és ezekben R^{8a} trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportot vagy halogénatomot, R^8 pedig 1-6 szénatomos alkoxics csoportot jelent. Különösen előnyös, ha R^{8a} vagy R^8 egyetlen szubsztituensnek felel meg, és kiváltképpen előnyösen, ha R^{8a} vagy R^8 4-helyzetű szubsztituenst jelent. Előnyösek továbbá azok a (IV) általános képletű (1) pont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^3 jelentése hidrogén-

atom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^8 -fenil-, R^8 -benzil- vagy R^8 -piridil- általános képletű csoport. Még előnyösebben R^3 metil-, etil-, fenil-, benzil- vagy piridilcsoportot jelent. R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom. A (IV) általános képletű (i) pont szerinti vegyületek képletében előnyösen R^6 hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, de különösen előnyös a metilcsoport, azonfelül R^4 előnyös jelentése metilcsoport, R^5 és R^7 előnyös jelentése pedig hidrogénatom.

A (IV) általános képletű (1) pont szerinti vegyületekre vonatkozóan R^2 előnyös jelentése a (III) általános képlettel kapcsolatban megadottakkal azonos, például R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált piridilcsoport vagy a megfelelő N-oxidból származtatható csoport vagy R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált pirimidinilcsoport, és ugyanez érvényes az R^9, R^{10} és R^{11} szimbólumoknak megfelelő szubsztituensekre és azok helyzetére, vagyis ezzel kapcsolatban szintén a (III) általános képletű előnyös vegyületekre vonatkozó meghatározások mérvadóak.

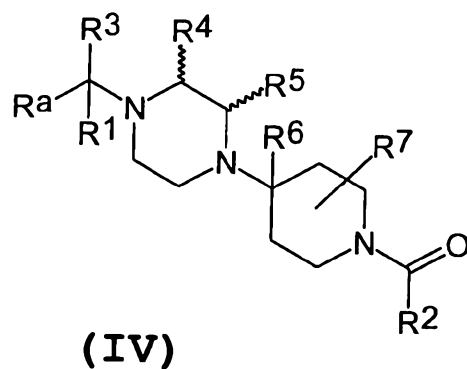
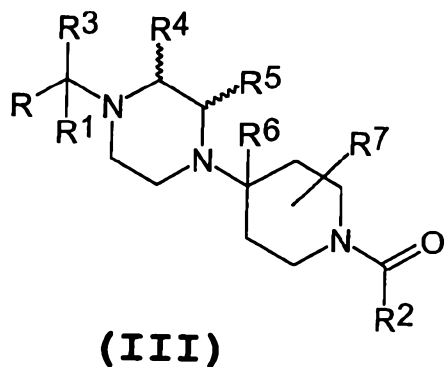
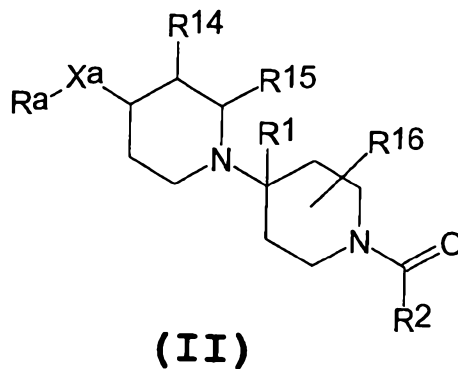
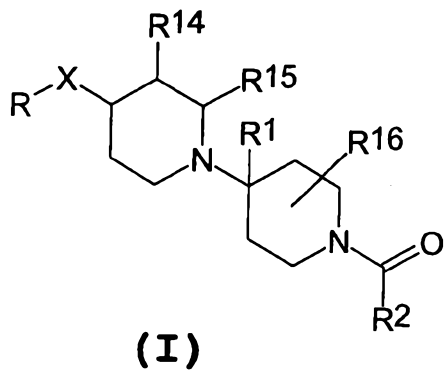
A találmány tárgyát képezi továbbá egy pegilezett alfa-interferon, egy CCR5 antagonist, ribavirin és HAART-hatóanyagok alkalmazása HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására. A kezelés abból áll, hogy egymással összefüggően pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségét, ribavirin terápiásan hatásos mennyiségét, HAART-hatóanyagok terápiásan hatásos mennyiségét és egy, az



általános képletű vegyületek közül választható CCR5 antagonistá vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója — a képletekben sorjában X, R és R¹-R¹⁶ az (I) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal; X, R^a és R¹-R¹⁶ a (II) általános képlettel kapcsolatban az (1) és (2) pont alatt korábban megadottakkal; R és R¹-R¹⁷ a (III) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal; és R^a és R¹-R¹⁷ a (IV) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal azonos — hatásos mennyiségét adjuk be a páciensnek a HIV-1-RNS és a HCV-RNS plazmaszintjének csökkentéséhez megfelelő dózisban.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi továbbá egy pegilezett alfa-interferon, HAART-hatóanyagok és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1-fertőzött gyermekkorú páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására. A kezelés abból áll, hogy egymással összefüggően pegilezett alfa-interferon terápiá-

san hatásos mennyiségét, HAART-hatóanyagok terápiásan hatásos mennyiségét és egy, az



általános képletű vegyületek közül választható CCR5 antagonistá vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója — a képletekben sorjában X, R és R¹-R¹⁶ az (I) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal; X, R^a és R¹-R¹⁶ a (II) általános képlettel kapcsolatban az (1) és (2) pont alatt korábban megadottakkal; R és R¹-R¹⁷ a (III) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal; és R^a és R¹-R¹⁷ a (IV) általános képlettel kapcsolatban korábban megadottakkal azonos — hatásos mennyiségét adjuk be a páciensnek.

Az itt következő részben megadjuk a leírásban előforduló szakkifejezéseknek az általunk elfogadott értelmezés szerinti jelentését. Eltérő közlés hiányában ezek a leírás egészére érvényesek.

Alkilcsoport alatt, beleértve az alkoxi-, alkil-amino- és dialkil-amino-csoportok alkilcsoportjait is, egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó szénhidrogénekből származtatható csoportot értünk.

Az alkenilcsoport kifejezés 2-6 szénatomos, egy vagy két telítetlen kötést magában foglaló szénhidrogénekből származtatható csoportokra vonatkozik, azzal a megkötéssel, hogy két telítetlen kötés esetén azok csak két-két különböző szénatomot kapcsolhatnak össze.

A szubsztituált fenilcsoport esetében a szubsztituenst a fenilcsoport bármely szubsztituálható szénatomja hordozhatja.

Az acilcsoport megfelelője egy karbonsavból származtatható, alkil-C(O)-, aril-C(O)-, aralkil-C(O)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-C(O)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos-alkil)-C(O)- vagy heteroaril-C(O)- általános képletű csoport, ahol az általános képletekben az alkil- és heteroaril- az itt közölt meghatározás szerinti alkil- és heteroarilcsoportok valamelyike, aril- jelentése R^{12} -fenil- vagy R^{12} -naftil- általános képletű csoport, és aralkil- egy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoportot jelent, amelyben az arilcsoport az itt meghatározottak közül kerülhet ki.

A heteroarilcsoport értelmezésünk szerint egy aromás monociklusos, 5 vagy 6 atomos vagy egy aromás biciklusos, 11 vagy 12 atomos csoport, amelyekben egymástól függetlenül az oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választható egy vagy két heteroatom ékelődik a gyűrűt alkotó szénatomok közé, és a rendszerben az aromás karakterhez szükséges számú delokalizált pi-elektron található. A 6-tagú heteroaromás gyűrűk adott esetben az R^7 , R^8 és

R^9 szimbólumoknak megfelelő csoportokkal szubsztituáltak lehetnek, és a nitrogénatomok N-oxiddá oxidált formája is képezheti a gyűrű részét. A heteroarilcsoport kifejezés az összes lehetséges szerkezeti izomerre, például piridilcsoport esetében a 2-piridil-, 3-piridil- és 4-piridil-csoportra is vonatkozik. Tipikus 6-tagú heteroarilcsoportok például a piridil-, pirimidinil-, pirazinil- és piridazinilcsoportok, valamint a megfelelő N-oxidokból származtatható csoportok. Az 5-tagú heteroaromás gyűrűk az R^{10} és R^{11} szimbólumoknak megfelelő csoportokat hordozhatják szubsztituensként. Tipikus 5-tagú heteroarilcsoportok például a következők: furil-, tienil-, pirrolil-, tiazolil-, izotiazolil-, imidazolil-, pirazolil- és izoxazolilcsoport. Az egy heteroatomot tartalmazó 5-tagú heteroaromás gyűrűk 2- vagy 3-helyzetben kapcsolódhatnak a molekula többi részéhez, míg a 2 heteroatomot tartalmazó 5-tagú heteroaromás gyűrűk előnyös kapcsolódási pontja a 4-helyzetű atom. A biciklusos csoportok rendszerint a felsorolt heteroaromás vegyületek benzolgyűrűvel kondenzált származékaiból származtatható csoportok, ilyenek például a kinolil-, ftalazinil-, kinazolinil-, benzofuranil-, benzotiofenil- és indolilcsoportok.

Az R^2 jelentésének megfelelő 6-tagú heteroarilcsoportok esetében a szubsztituensek előnyös kapcsolódási pontjai a fentebb megadottak, míg olyan esetben, amikor R^2 5-tagú heteroarilcsoportot jelent, az R^{10} és R^{11} szimbólumokkal jelölt szubsztituenseket előnyösen azok a gyűrűtag szénatomok hordozzák, amelyek szomszédosak a gyűrűt a molekula többi részéhez kapcsoló szénatommal, és R^{11} jelentése előnyösen alkilcsoport, továbbá olyan esetben,

amikor a gyűrűnek a molekula többi részéhez kapcsolódó szénatomjával szomszédos atom heteroatom (például, ha a heteroaril-csoport 2-pirrolil-csoport), akkor előnyösen az R^{10} szubsztituenst hordozza a gyűrű, és az a gyűrűt a molekula többi részével összekötő szénatommal szomszédos gyűrűtag szénatomon található.

A halogénatom kifejezés egyaránt jelenthet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot.

Az 1-6 szénatomos fluor-alkil-csoport megfelelője egy egyenes vagy elágazó láncú, 1-5 fluoratommal szubsztituált alkil-csoport, ahol a fluoratomok azonos vagy különböző szénatomokhoz egyaránt kapcsolódhatnak. Ilyen csoportra példaként megnevezhetjük többek között a fluor-metil-, a difluor-metil-, a trifluor-metil-, a 2,2,2-trifluor-etil- és a pentafluor-etil-csoportot.

A találmány szerint eljárva a HIV-1-fertőzött páciensek kezelése abból áll, hogy kombinált kezelés keretében pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségét és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá terápian hatásos mennyiségét, adott esetben ribavarin, interleukin-2 (IL-2) vagy interleukin-12 (IL-12) és penta-fuzid legalább egyike, továbbá adott esetben egy anti-HIV-1 terápian szer, elsősorban HAART-hatóanyagok terápian hatásos mennyiségével együttesen adjuk be, követve a HIV-1 plazmaszintjének minimalizálására kialakított helyes klinikai gyakorlatot [lásd például A-M. Vandamme et al.: Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187-203 (1998); és "Drugs for HIV Infection", The Medical Letter **39**, 111-116 (1997)]. A találmány egyik előnyös megvalósításában egy

HIV-1-fertőzött vagy HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensnek a pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá kombinációját ribavirinnel és HAART-hatóanyagokkal összekapcsolva alkalmazzuk. A találmány egyik speciális eleme, hogy a pegilezett alfa-interferon, az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá és a HAART komponensei a HIV-1-fertőzés kezelése során különböző mechanizmus szerint fejtik ki hatásukat.

Találmányunk másik speciális eleme, hogy a pegilezett alfa-interferon és az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá sem egymással, sem a HAART komponenseivel nem hoz létre keresztrezisztenciát. A találmány szerint a pegilezett alfa-interferon, a ribavirin és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá kombinációja hatásos mennyiségeinek alkalmazása, és a HAART megkezdése történhet előbb, később vagy egyidejűleg a pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá kombinációja hatásos mennyiségeinek a beadásával. A találmány egyik megvalósításában a HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére szolgáló eljárás két kezelési periódusból áll. Az első kezelési periódusban pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá hatásos mennyiségeinek kombinációját adjuk be a páciensnek az első periódus számára meghatározott ideig, ami elegendő ahhoz, hogy a HIV-1-RNS kezdeti plazmaszintjét előnyösen egy, vagy még előnyösebben két nagyságrenddel csökkentsük. Az eljárás második kezelési periódusában folytatjuk pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy

(IV) általános képletű CCR5 antagonisták kombinációja hatásos mennyiségeinek alkalmazását, de ezt összekapcsoljuk a HIV-1-RNS plazmaszintjének minimalizálására kidolgozott és a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő HAART alkalmazásával. A HIV-1-fertőzés kezelésére A-M. Vandamme és munkatársai által közölt [lásd Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187-203 (1998)] és általánosan elfogadott eljárás előírja, hogy mikor kell megkezdeni a több hatóanyaggal való kezelést (multidrug-terápia), és hogy milyen hatóanyagokat kell kombinálni. A 3 hatóanyagos kezelés két NRTI és egy PI kombinációjából állhat, azonban sokan tartják bármely páciens esetében célszerűnek a HAART előírásait pontosan követni (lásd A-M. Vandamme és munkatársai fent idézett közleményében az 1. és 2. táblázatot, valamint a 2. ábrát).

A "CCR5 antagonisták vegyülete" vagy "CCR5 antagonisták" kifejezéseket itt a leírásban olyan vegyületekkel kapcsolatban használjuk, amelyek azáltal, hogy a CCR5 vírusreceptor és a HIV-1 közötti kölcsönhatás létrejöttét akadályozzák, képesek meggátolni a HIV-1 bejutását a sejtbe. Különböző vizsgálatok segítségével — amelyek közül itt a leírás későbbi részében is ismertetünk néhányat, például CCR5 membránkötődési vizsgálat, HIV-1 behatolási vizsgálat vagy HIV-1 replikációs vizsgálat — megállapíthatjuk hogy egy vegyületnek van-e CCR5 antagonisták hatása, továbbá meghatározhatjuk a CCR5 antagonisták hatás mértékét.

A "HIV-1-fertőzött páciens" kifejezés értelmezésünk szerint vonatkozik minden olyan páciensre — beleértve a gyermekkorú HIV-1-fertőzött betegeket is —, akik akár a gyógyszeresen soha nem kezelt, akár a korábban már gyógyszeresen kezelt csoportba so-

rolhatók, de HIV-1 által fertőzöttek, továbbá minden olyan páciensre, akik HIV-1 és hepatitis C vírus (HCV) által együttesen fertőzöttek függetlenül attól, hogy még nem, vagy már részesültek gyógyszeres kezelésben.

A "gyermekkorú beteg" megjelölés értelmezésünk szerint 17 év alatti páciensst jelent, és rendszerint születéstől a 16 éves korukig számítjuk ide a betegeket.

Gyógyszeresen még soha nem kezelt pácienseknek nevezzük itt a leírásban azokat HIV-1-fertőzött vagy HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött betegeket, akiket soha nem kezeltek anti-retrovirális gyógyszerekkel, például nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral (NRTI), nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral (NNRTI) vagy HIV-proteáz inhibitorral (PI), valamint bármilyen interferonnal, beleértve — de nem korlátozva csupán ezekre — az alfa-interferont és a pegilezett alfa-interferont.

A korábban már gyógyszeresen kezelt betegek csoportját értelmezésünk szerint azok a páciensek alkotják, akik HIV-1 által vagy HIV-1 és HCV által együttesen fertőzöttek, és akiknél elindították az anti-HIV terápia valamilyen formáját, például — anélkül, hogy erre korlátoznánk — a HAART néven ismert kezelési eljárást, illetve az anti-HCV terápia valamely más formáját, ami alatt például az alfa-interferonnal, pegilezett alfa-interferonnal vagy ribavirinnel végzett kezelést értjük, bár nem kívánjuk ezekre korlátozni.

A "hepatitis C vírus által fertőzött páciens" kifejezést itt a leírásban azokkal a betegekkal — beleértve a gyermekkorúakat is — kapcsolatban használjuk, akik hepatitis C vírussal fertő-

zöttek, függetlenül attól, hogy gyógyszeresen még eddig nem kezelték, vagy korábban már kezelték őket, azonfelül ide számítjuk a gyermekkorú, hepatitis C vírussal krónikusan fertőzött, gyógyszeresen soha nem, vagy korábban már kezelt betegeket is.

A C típusú hepatitiszes betegek közé azokat soroljuk, akik a többféle HCV genotípus közül bármelyikkel, így az 1-es genotípusú vagy a 2-es, 3-as, 4-es, 5-ös és/vagy 6-os, valamint bármilyen más lehetséges genotípusú HCV-vel fertőzöttek.

A "gyógyszeresen még nem kezelt, hepatitis C vírussal fertőzött páciens" meghatározás itt a leírásban azokat a betegeket jelenti, akik C típusú hepatitisben szenvednek, de még soha nem kezelték őket ribavirinnel vagy bármilyen interferonkészítménnyel, például — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — alfa-interferonnal vagy pegilezett alfa-interferonnal.

A "gyógyszeresen már kezelt, hepatitis C vírussal fertőzött páciens" kifejezés alatt azokat a betegeket kell érteni akik C típusú hepatitisben szenvednek, és már kezelték őket ribavirinnel vagy bármilyen interferonkészítménnyel, például — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — alfa-interferonnal vagy pegilezett alfa-interferonnal. Ezek a páciensek lehetnek visszaesők vagy a gyógyszeres kezelésre nem reagálók.

A visszaesők értelmezésünk szerint olyan gyógyszeresen már kezelt, C típusú hepatitisben szenvedő betegek, akiknél a korábbi, interferonnal magában vagy ribavirinnel kombinációban végzett kezelés kezdeti sikere után következett be hanyatlás.

Nem reagálóknak itt a leírásban azokat a gyógyszeres kezelésnek már alávetett, C típusú hepatitisben szenvedő betegeket

nevezzük, akiknél a korábbi kezelés valamilyen interferonkészítménnyel magában vagy ribavirinnel kombinációban eredménytelennek bizonyult.

Olyan esetben, amikor a kezelést pegilezett alfa-interferonnal végezzük, és pegilezett interferon alfa-2b a hatóanyag, a találmány szerint a pegilezett interferon alfa-2b terápiásan hatásos mennyisége az első és második kezelési periódusban egyaránt hozzávetőleg a heti 0,1 µg/kg és 9,0 µg/kg közötti tartományba esik. A kezelés történhet egyetlen dózissal vagy osztott dózisokkal, előnyösen hetenként egyszer (QW) vagy hetenként kétszer (BIW). Előnyösen a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti egyszeri (QW) adagja hozzávetőleg 0,1-9,0 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenként kétszeri beadandó adagja hozzávetőleg 0,05-4,5 µg/kg; vagy hozzávetőleg 0,5-3,0 µg/kg-os heti dóziszinten előnyösen a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti egyszeri (QW) adagja hozzávetőleg 0,5-3,0 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenként kétszer beadandó adagja hozzávetőleg 0,25-1,5 µg/kg; vagy még előnyösebben hozzávetőleg 0,75-1,5 µg/kg-os heti dóziszinten a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti egyszeri (QW) adagja hozzávetőleg 0,75-1,5 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenként kétszer beadandó adagja hozzávetőleg 0,375-0,75 µg/kg.

Olyan esetben, amikor gyermekkorú pácienszt kezelünk pegilezett alfa-interferonnal, és pegilezett interferon alfa-2b a hatóanyag, a találmány szerint a pegilezett interferon alfa-2b terápiásan hatásos mennyisége az első és második kezelési periódusban egyaránt hozzávetőleg a heti 0,1 µg/kg és 9,0 µg/kg közöt-

ti tartományba esik. A kezelés történhet egyetlen dózissal vagy osztott dózisokkal, előnyösen hetenként egyszer (QW) vagy hetenként kétszer (BIW). Előnyösen a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti egyszeri (QW) adagja hozzávetőleg 0,1-9,0 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti kétszeri (BIW) adagja hozzávetőleg 0,05-4,5 µg/kg; vagy még előnyösebben egyetlen adagban vagy osztott adagokban, előnyösen hetenként egyszer (QW) hozzávetőleg 0,05-4,5 µg/kg pegilezett interferon alfa-2b-t adunk be; vagy még előnyösebben a pegilezett interferon alfa-2b hetenkénti egyszeri (QW) adagja hozzávetőleg 0,75-3,0 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenként kétszer (BIW) beadandó adagja hozzávetőleg 0,375-1,5 µg/kg; vagy különösen előnyösen hozzávetőleg a pegilezett interferon alfa-2b heti egyszeri adagja 2,25-2,6 µg/kg, és a pegilezett interferon alfa-2b hetenként kétszer (BIW) beadandó adagja hozzávetőleg 1,1-1,3 µg/kg.

Olyan esetben, amikor pegilezett alfa interferonnal végezzük a kezelést, és pegilezett interferon alfa-2a a hatóanyag, a találmány szerint mind az első, mind a második kezelési periódusban a pegilezett interferon alfa-2a terápiásan hatásos adagja hozzávetőleg az 50 µg/hét és 500 µg/hét; előnyösen a hozzávetőleg 150 µg/hét és 250 µg/hét; vagy előnyösen a hozzávetőleg 180 µg/hét és 250 µg/hét; vagy előnyösen a 150 µg/hét és 180 µg/hét tartományba esik; vagy legelőnyösebben 180 µg/hét; vagy ennek egyik változataként a hatásos mennyiség hozzávetőleg 50-500 µg hetenként egyszer (QW); előnyösen hozzávetőleg 150-250 µg QW; vagy előnyösen hozzávetőleg 180-250 µg QW; vagy előnyösen 150-180 µg QW; vagy különösen előnyösen hozzávetőleg 180 µg QW; vagy egy

másik változatként a hatásos mennyiség hozzávetőleg 25-250 µg hetenként kétszer (BIW); előnyösen hozzávetőleg 75-125 µg BIW; előnyösen 75-125 µg BIW; vagy előnyösen 75-90 µg BIW; vagy különösen előnyösen 90 µg BIW.

Ha gyermekkorú beteget kezelünk pegilezett alfa interferonnal, és a hatóanyag pegilezett interferon alfa-2a, a találmány szerinti kezelés során mind az első, mind a második periódusban a pegilezett interferon alfa-2a hatásos mennyisége hozzávetőleg 50-500 µg hetenként egyszer (QW); előnyösen 300-375 µg QW; vagy a pegilezett interferon alfa-2a hatásos mennyisége gyermekkorú páciensek esetében hozzávetőleg 50-250 µg hetenként kétszer; előnyösen hozzávetőleg 150-190 µg hetenként egyszer.

Ribavirint a pegilezett alfa-interferonnal összefüggésben a pegilezett alfa-interferon beadását megelőzően azt követően vagy azzal egyidejűleg adhatunk a betegnek. A pegilezett alfa-interferont előnyösen ugyanabban a kezelési periódusban kapja a beteg, mint a ribavirint. A pegilezett alfa-interferonnal egyidejűleg beadott ribavirin dózisa hozzávetőleg a 400 mg/nap és 1600 mg/nap, előnyösen a hozzávetőleg 600 mg/nap és 1200 mg/nap vagy a hozzávetőleg 800 mg/nap és 1200 mg/nap, és még előnyösebben a hozzávetőleg 1000 mg/nap és 1200 mg/nap tartományba esnek. Gyermekkorú betegek esetében a pegilezett alfa-interferont szintén ugyanabban a kezelési periódusban adjuk a betegnek, mint amikor a ribavirint kapja. A pegilezett alfa-interferonnal egyidejűleg gyermekkorú betegeknek adott ribavirin napi dózisa osztott adagolással hozzávetőleg 8 mg/kg és 15 mg/kg között, előnyösen 8 mg/kg, 12 mg/kg vagy 15 mg/kg lehet.

Gyógyszerként, orálisan beadva a pegilezett alfa-interferon hatástalan, ezért előnyösen a pegilezett alfa-interferont paren-
terálisan, előnyösen szubkután, intravénás vagy intramuszkuláris
injekció formájában alkalmazzuk. A ribavirint a parenterálisan
beadott pegilezett alfa-interferonnal kombinálva orálisan, kap-
szula vagy tabletta formájában vagy folyékony gyógyszerformában
kaphatják a betegek. Természetesen, ha a megfelelő gyógyszerfor-
ma hozzáférhető, másféle kezelési mód is szóba jöhet mind a két
hatóanyag esetében, így említhetjük az orrsprayt, a transzder-
mális készítményeket, a kúpot, a késleltetett kioldódású készítmé-
nyeket és az inhalációs gyógyszeradagolási formákat. Bármelyik
gyógyszeradagolási forma megfelelő lehet, ha azzal a hatóanyag ká-
rosodása nélkül a szervezetbe juttathatjuk a megfelelő dózisokat.

A nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok
(NRTI) elnevezés alatt itt a leírásban olyan nukleozidokat és
nukleotidokat — ide számítva ezek analógjait is — értünk, ame-
lyek gátolják a HIV-1 reverz transzkriptáz működését, vagyis
megbénítják azt az enzimet, amely katalizálja a vírusgenom ré-
szét képező HIV-1-RNS konverzióját provírusos HIV-1-DNS-sé.

Jellegzetes, megfelelő NRTI-k például a következők: zido-
vudin (AZT), RETROVIR márkaneven forgalmazza a Glaxo-Wellcome
Inc., Research Triangle, NC 27709; didanozin (ddI), VIDEX márka-
neven forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ
08543; zalcitabin (ddC), HIVID márkaneven forgalmazza a Roche
Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; sztavudin (d4T), ZERIT márka-
neven forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ
08543; lamivudin (3TC) EPIVIR márkaneven forgalmazza a Glaxo-

-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89), nyilvánosságra hozták a WO 96/30025 számú szabadalmi iratban, és ZIAGEN márkanéven forgalmazza a Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bisz(POM)-PMEA], PREVON márkanéven forgalmazza a Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobukavir (BMS-180194), nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, amelyet az EP-0358154 és EP-0736533 számú szabadalmi iratokban hoztak nyilvánosságra, fejleszti a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; BCH-10652, reverz transzkriptáz inhibitor (a BCH-10618 és BCH-10619 racém keveréke formájában), fejleszti a Biochem. Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canada; emitricitabin [(-)-FTC], engedélyező: Emory University (U.S. 5,814,639 számú szabadalmi irat), fejleszti a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; béta-L-FD4 (további nevek: béta-L-D4C, béta-L-2',3'-didezoxi-5-fluor-citidin), engedélyező: Yale University, engedélyes: Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, egy purin-nukleozid, (-)-béta-D-2,6-diamino-purin-dioxolán, amelyet az EP 0656778 számú szabadalmi iratban hoztak nyilvánosságra, engedélyező: Emory University és University of Georgia, engedélyes: Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; és lodenozin (FddA), 9-(2,3-didezoxi-2-fluor-b-D-treo-pentafuranozil)-adenin, egy savakkal szemben stabil purinvázis reverz transzkriptáz inhibitor, a NIH felfedezése, fejleszti az U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA. 19428.

A nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) elnevezést használjuk itt a leírásban azokra a nukleozidokétól eltérő szerkezetű vegyületekre, amelyek gátolják a HIV-1 reverz

transzkriptáz működését.

Tipikus, megfelelő nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok például a következők: nevirapin (BI-RG-587), VIRAMUNE márkanéven forgalmazza a Boehringer Ingelheim, a gyártó a Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216 képviselőjében; delaviradin (BHAP), U-90152), RESCRIPTOR márkanéven forgalmazza a Pharmacia and Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807; efavirenz (DMP-266), egy 2-benzoxazinon, nyilvánosságra hozták a WO 94/03440 számú szabadalmi iratban, SUSTIVA márkanéven forgalmazza a DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; DuPont 961 és DuPont 083, fejleszti a DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, egy furopiridin-tiopirimid, fejleszti a Pharmacia and Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807; kapravirin (korábban AG-1549 vagy Shionogi # S-1153), $[5-[(3,5\text{-diklór-fenil})\text{-tio}]\text{-4-izopropil-1-}[(4\text{-piridil})\text{-metil}]\text{-1H-imidazol-2-il})\text{-metil}]\text{-karbonát}$, nyilvánosságra hozták a WO 96/10019 számú szabadalmi iratban, klinikai fejlesztését végzi az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442, 6-benzil-1-(etoxi-metil)-5-izopropil-2,4(1H,3H)-pirimidindion, a Mitsubishi Chemical Co. felfedezése, fejleszti a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; és (+)-kalanolid A (NSC-675451) és B, kumarinszármazékok, nyilvánosságra hozták az U.S. 5,489,697 számú szabadalmi iratban (NIH), engedélyes a Med. Chem. Research, amely a Vita-Invest céggel együtt végzi a (+)-kalanolid A, egy orálisan alkalmazható termék fejlesztését.

A proteáz inhibitor (PI) elnevezés itt a leírásban a HIV-1-proteáz inhibitoraira vonatkozik. Ez az enzim szükséges a poli-

protein prekurzorok (például gag és gag-pol poliproteinek) proteolitikus hasításához jellegzetes funkcionális fehérjékké, amelyek megtalálhatók a fertőző HIV-1-ben. A HIV-proteáz inhibitorok között találunk nagy molekulatömegű (7600 dalton) peptidomimetikus, lényegében peptidként viselkedő vegyületeket, ilyen például a Merck által forgalmazott CRIXIVAN, és találunk a peptidektől eltérő szerkezetű vegyületeket, ilyen például az Agouron által forgalmazott VIRACEPT.

Jellegzetes, megfelelő proteáz inhibitorok a következők: szakvinavir (Ro 31-8959), keményzselatin kapszulás kiszerelésben INVIRASE márkanéven, lágyzselatin kapszulás kiszerelésben pedig FORTOUASE márkanéven forgalmazza a Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538), NORVIR márkanéven forgalmazza az Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639), CRIXIVAN márkanéven forgalmazza a Merck & Co., Inc., West Point, PA 19586-0004; MK-994, fejlesztés alatt, fejleszti a Merck & Co., Inc., West Point, PA 19586-0004; nelfnavir (AG-1343), VIRACEPT márkanéven forgalmazza az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; Ag 1776, fejlesztés alatt, fejleszti az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), egy fejlesztés alatt levő nempeptid proteáz inhibitor AGENERASE márkanéven, fejleszti a Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA 02139-4211, és forgalmazza a Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC egy átfogó kiválasztási program keretében; lazina-
vir (BMS-234475), forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, de a felfedezése eredetileg a Novartis [Basel, Switzerland (CGP-61755)] érdeme; DMP-450,

egy ciklusos karbamid, a DoPont fedezte fel, fejleszti a Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322632, PD 178390, fejlesztés alatt, fejleszti a Pake-Davis, Morris Plains, NJ 07050; egy aza-peptid, fejlesztés alatt, második generációs HIV-1 PI-ként fejleszti a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; ABT-378, fejlesztés alatt, fejleszti az Abbott, Abbott Park, IL 60064; és AG-1549, egy orálisan hatásos imidazol-karbamát, a Shionogi felfedezése (Shionogi # S-1153), fejleszti az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

Az "anti-HIV-1 terápia" kifejezés itt a leírásban HIV-1-fetőzött ember kezelését jelenti bármely, a HIV-1 ellen hatásosnak talált gyógyszerrel, akár magában, akár úgynevezett multidrug kombinációs terápia, különösen a 3 vagy 4 különböző hatóanyag kombinációjával végzett és HAART néven ismert kezelési eljárás részeként.

Az anti-HIV-1-terápiának megfelelő kezelési mód rendszerint multidrug kombinációs terápiát jelent, bár nem kívánjuk csupán erre korlátozni, és például a következő hatóanyag-kombinációkkal történhet:

i) legalább három anti-HIV-1 hatóanyag, amely két NRTI, egy PI, egy második PI és egy NNRTI közül választható; és

ii) legalább két anti-HIV-1 hatóanyag, amelyek a NNRTI-k és PI-k közül választhatók (lásd az 1., 2. és 3. táblázatot).

A HAART néven ismert multidrug kombinációs terápia elemei tipikus esetben a következők: a) három hatóanyag kombinációja, úgymint két NRTI és egy PI; vagy b) két NRTI és egy NNRTI; c) négy hatóanyag kombinációja, úgymint két NRTI, egy PI és egy má-

sodik PI vagy egy NNRTI. A gyógyszeresen még soha nem kezelt páciensek esetében az anti-HIV-1 terápiát előnyösen 3 hatóanyag kombinációjával kezdjük, ez előnyösen két NRTI és egy PI alkalmazásából áll, hacsak nem áll fenn intolerancia a PI-vel szemben. A kezelési séma betartása elengedhetelen. A CD4⁺ és HIV-1-RNS plazmaszinteket 3-6 havonta szükséges kontrollálni, és amennyiben a vírustiter görbéje platószerű, egy negyedik hatóanyag, például egy PI vagy egy NNRTI alkalmazása válik időszerűvé (lásd az A táblázatot).

A táblázat

Anti-HIV-1 multidrug kombinációs terápia

A. Három hatóanyag kombinációja:

1. Két NRTI¹ + egy PI²
2. Két NRTI¹ + egy NNRTI³

B. Négy hatóanyag kombinációja⁴:

Két NRTI + egy PI + egy második PI vagy egy NNRTI

C. Alternatívák⁵:

Két NTRI¹

Egy NTRI⁵ + egy PI²

Két PI⁶ + egy NTRI⁷ vagy NNTRI³

Egy PI² + egy NRTI⁷ + egy NNRTI³

Lábjegyzetek az A táblázathoz:

¹ A következők valamelyike: zidovudin + lamivudin; zidovudin + didanozin; sztavudin + lamivudin; sztavudin + didanozin; zidovudin + zalcitabin; lásd még az 1. táblázatot.

² Indinavir, nelfinavir, ritonavir vagy szakvinavir lágyzseltin kapszulás kiserelésben.

A ritonavirt ritkábban alkalmazzák a kellemetlen mellékhatások miatt. A korábbi szakvinavir-készítmény a legkevésbé alkalmazott gyógyszerek közé tartozott, ennek oka a rossz biológiai hozzáférhetőség és a korlátozott hatásosság, azonban az új formulálási eljárás hatásosabb készítményt eredményezett. Lásd még a 3. táblázatot.

³ Nevirapin vagy delavirdin. Lásd még a 2. táblázatot.

⁴ Lásd A-M. Vandamne és munkatársai közleményében [Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187 (1998)] a 193-197. oldalakat, valamint az 1. és 2. táblázatot.

⁵ Az alternatív kezelési sémákat az tette szükségessé, hogy egyes pácienseknél az ajánlott kezelési séma nem volt megfelelő a gyógyszerezési compliance vagy toxicitási problémák miatt, más betegek pedig az eredeti terápiára nem reagáltak vagy visszaestek. A két nukleozid kombinációja sok páciens esetében HIV-rezisztenciához és klinikai kudarchoz vezethet.

⁶ Legtöbb adatunk a szakvinavirral és ritonavirral [mindkettő dózisa 400 mg naponta kétszer (bid)] kapcsolatban van. Lásd még a 3. táblázatot.

⁷ Zidovudin, sztavudin vagy didanozin. Lásd még az 1. táblázatot.

További, a pegilezett alfa-interferonnal együttesen alkalmazható anti-HIV-1 hatóanyagok közé sorolhatók a következők: hidroxi-karbamid, ribavirin, IL-2 és IL-12, valamint Yissum Project No. 11607. Ezek a fentebb felsorolt anti-HIV-1 hatóanyagok együttesen alkalmazhatók pegilezett alfa-interferonnal vagy bármely más anti-HIV-1 terápiás szerrel, különösen a HAART elemeiként ismert hármas vagy négyes hatóanyag-kombinációkkal.

A hidroxikarbamid (Droxia) egy ribonukleozid-trifoszfát-reduktáz inhibitor, és ennek az enzimnek szerepe van a T-sejtek aktiválódásában. A hidroxikarbamidot az NCI-nél fedezték fel, és jelenleg a Bristol-Myers Squibb fejleszti. A preklinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy szinergetikus hatást gyakorol a didanozin aktivitására, és vizsgálatokat végeztek a sztavudinnal is.

Az Yisum Project No. 11607 egy szintetikus protein, amelyet a HIV-1 Vif protein alapján konstruáltak. Jelenleg preklinikai fejlesztését végzi az Yussum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel.

Az IL-2 az EP-0142268 (Ajinomoto), EP-0176299 (Takeda) és az U.S. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604367, 4748234, 4752585 és 4949314 (Chiron) számú szabadalmi iratokból ismert, és vízzel rekonstruálható és hígítható, intravénás infúzióként vagy szubkután injekcióként beadható liofilizált por formájában, PROLEUKIN (aldesleukin) márkaneven forgalmazza a Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997. A szubkután beadásnál előnyösen a dózis hozzávetőleg 1 000 000-20 000 000 NE/nap, még előnyösebben 15 000 000 NE/nap.

Az IL-12 a WO 96/25171 számú szabadalmi iratból ismert, forgalmazza a Roche Pharmaceuticals, Nuttley, NJ 07110-1199 és az American Home Products, Madison, NJ 07940. A dózis szubkután alkalmazásnál hozzávetőleg 0,5 µg/kg/nap és 10 µg/kg/nap között lehet.

A pentafulid (DP-178, T-20) egy 36 aminosavból álló szintetikus peptid, az U.S. 5,464,933 számú szabadalmi iratban hozták



nyilvánosságra. A Duke University licenszével a Trimeris a Duke University-vel együttműködve végzi a fejlesztést. A penta-fuzid úgy hat, hogy gátolja a HIV-1 és a célmembrán fúzióját. A penta-fuzidot 3-100 mg/nap dózisban folyamatos szubkután infúzió vagy injekció formájában, efivarens és 2 PI egyidejű alkalmazásával adjuk be HIV-1 pozitív pácienseknek, akik a három hatóanyagossal kombinált terápiára rosszul reagálnak. Előnyös napi 100 mg beadása. Egy második generációs fúzió inhibitor, a T-1249 (39aa) fejlesztését is végzi a Trimeris. További fejlesztés alatt álló inhibitorok a CXCR4, az AM03100 és az INTERGRASE (Merck & Co.)

A ribavirint, kémiai nevén 1- β -D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamidot az ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, California forgalmazza. Ez a vegyület a Merck index 11. kiadásában a 8199 szám alatt található. Előállítását és gyógyszerre formulálását leírták az U.S. 4,211,771 számú szabadalmi iratban.

A pegilezett alfa-interferon, más néven PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b, (forgalmazza a Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ) in vitro fokozza a ribavirin anti-HIV-1 aktivitását. A PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b és ribavirin kombinációja in vitro körülmények között, olyan dózisban, ami megfelel állatokban és emberben a plazmakoncentrációnak, fitohemagglutinin-aktivált (PHA-P) perifériás mononukleáris vérsejteket (PBMC) használva a kísérletekhez, gátolja a HIV replikációját. HIV-szeronegatív donortól származó, egészséges perifériás mononukleáris vérsejteket (PBMC) Ficoll-Hypaque sűrűség-gradienscentrifugálással elválasztunk az álhártyás buroktól, majd a sejteket 1 μ g/ml fitohemagglutininnal (PHA-P) "A" sejtenyészeti tápoldatban [10%, hőkezelés (+56 °C,

45 perc) által inaktivált magzati borjúsérummal (FCS), 2 mM L-glutaminnal és 3 antibiotikum (penicillin, streptomycin, neomicin; PSN) keverékével adalékolt RPMI 1640] 2 napig aktiváljuk. A két nap elteltével a sejteket mossuk, majd 1 000 000 sejt/ml koncentrációban, "B" tápoldatban ("A" tápoldat, 20 NE/ml rekombináns humán interleukin-2-vel kiegészítve), 37 °C-on, 5% szén-dioxidot tartalmazó, nedvesített atmoszférában tenyésztjük. A kísérletet más donortól származó sejtekkel még kétszer megismételjük, így összesen három egymástól független kísérletet végzünk.

A perifériás mononukleáris vérsejteket a HIV-1-LAI referenciatörzs [F. Barré-Sinoussi: Science **220**, 868-871 (1983)] megfelelő (1000) 50%-os szövettényeszeti-infektáló dóziséval (50% Tissue Culture Infectious Doses; TCID₅₀) infektáljuk. A törzs fenntartását PHP-P-aktivált köldöki mononukleáris vérsejtek (UBMC) alkalmazásával végezzük. A vírustitert végpont-hígítással PHA-P-aktivált PBMC-n határozzuk meg, és a TCID₅₀ értékét a Karber-képlettel számítjuk ki [Arch. Exp. Path. Pharmac. **162**, 126-133 (1931)] .

24 órával a HIV-1 infekciót megelőzően PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b-t és ribavirint együtt és külön-külön, valamint kontrollként AZT-t adunk a tenyészethez. A PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b és a ribavirin 3 dózisát vizsgáltuk.

Egy 96 kísérleti helyes mikrotitráló tálca egyes lyukaiba 200 000 PHA-P-aktivált PBMC-t helyezünk el. A sejteket 24 órával a HIV-1-LAI referenciatörzsszel történő infektálás előtt előkezeljük. Hetenként kétszer a felülúszókat eltávolítjuk, és a tápoldatot a hatóanyagokkal együtt felújítjuk. A 7. napon a felül-

úszókban meghatározzuk a reverz transzkriptáz (RT) aktivitását, és a hatóanyagok vagy hatóanyag-kombinációk esetleges citotoxikus hatását mikroszkópos megfigyeléssel kiértékeljük.

A vírusreplikáció mértékét úgy határozzuk meg, hogy a felülúszókban Retro-Sys® kittel, a gyártó (Innovagen, Lund, Sweden) utasításait követve, mérjük a reverz transzkriptáz (RT) aktivitást.

A hatásos dózisokat a kumulatív RT aktivitás alapján, J. és TC. Chou számítógép szoftverrel számítjuk ki.

A kombináció hatásának elemzését vagy a kombinációs index (CI) [Chou & Talalay, 1984] alapján a J. és TC. Chou számítógép szoftverrel, vagy a frakcionális gátlási koncentráció (FIC) index [Antimicrob. Agents Chemother. **31**, 1613-1617 (1987)] alkalmazásával végezzük el. Ha a CI vagy a FIC index értéke 1, a kombináció hatása additív. Ha ez az érték egynél kisebb, a kombináció szinergetikus hatású, ha viszont egynél nagyobb, antagonisztikus hatásra következtethetünk.

A PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b, valamint a PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b és a ribavirin kombinációja olyan dózisban gátolja a HIV replikációját, amely megfelel az egerekben és HIV-1-fertőzött páciensekben mért plazmakoncentrációnak [B.E. Gilbert et al.: Antimicrob. Agents Chemother. **32**, 117-121 (1988); E. Connor et al.: Antimicrob. Agents Chemother. **37**, 537-539 (1993)].

A fentebb felsorolt anti-HIV-1 hatóanyagok együttesen alkalmazhatók pegilezett alfa-interferonnal vagy bármely más anti-HIV-1 terápiás szerrel, különösen a HAART elemeiként ismert hármas vagy négyes hatóanyag-kombinációkkal.

Az alfa-interferon megnevezés itt a leírásban egy igen nagy mértékben homológ, fajspecifikus fehérjecsaládot jelent. Ezek a fehérjék gátolják a vírusreplikációt és a sejtproliferációt, valamint modulálják az immunválaszt. Megfelelő alfa-interferon-készítmények — améltkül, hogy ezekre korlátoznánk — például a következők: rekombináns interferon alfa-2b, ilyen az Intron-A interferon, forgalmazza a Schering Corporation, Kenilworth, NJ; rekombináns interferon alfa-2a, ilyen a Roferon interferon, forgalmazza a Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ; rekombináns interferon alfa-2c, ilyen a Berofor alfa-2-interferon, forgalmazza a Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc., Ridgefield, CT; interferon alfa-n1, természetes alfa-interferonok tisztított keveréke, ilyen a Sumiferon, forgalmazza a Sumitomo, Japán; Wellferon interferon alfa-n1 (INS), forgalmazza a Glaxo-Wellcome Ltd. London, Great Britain; egy konszenzus alfa-interferon, például az U.S. 4,897,471 és 4,695,623 számú szabadalmi iratokban (különösen a 7., 8. és 9. példákban) leírtak, valamint az Amgen Inc. (Newbury Park, CA) által forgalmazott speciális termék; vagy interferon alfa-n3, amely az Interferon Scienses által készített természetes alfa-interferonok keveréke, és Alferon márkaneven forgalmazza a Purdue Frederick Co., Norwalk, CT. Az interferon alfa-2a és interferon alfa-2b alkalmazását általában előnyben részesítik. Mivel az összes interferonok közül az interferon alfa-2b az, amelyet már eddig is a legszélesebb körben engedélyeztek szerte a világon a krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésére, ezt tartjuk legelőnyösebbnek. Az interferon alfa-2b gyártási eljárást leírták az U.S. 4,530,901 számú szabadalmi iratban.



A pegilezett alfa-interferon elnevezés alatt itt a leírásban az alfa-interferon, előnyösen az interferon alfa-2a és -2b polietilén-glikollal módosított konjugátumait értjük. Előnyös polietilén-glikol-interferon alfa-2b konjugátum a PEG_{12000} -INF-alfa-2b. A "12000 molekulatömegű polietilén-glikollal konjugált alfa-interferon" és a PEG_{12000} -INF-alfa meghatározások értelmezésünk szerint olyan konjugátumokat jelentenek, amelyeket a WO 95/13090 számú szabadalmi iratban közölt eljárásokkal állítanak elő, és az átlagosan 12000 molekulatömegű polietilén-glikolt az interferon alfa-2a vagy -2b aminocsoportjával összekötő molekula rész egy uretán szerkezeti elemnek felel meg.

Az előnyös PEG_{12000} -INF-alfa-2b-t úgy állítják elő, hogy a polimert, azaz polietilén-glikolt (PEG) az IFN-alfa-2b-molekula egyik lizinmaradékának epszilon-amino-csoportjával kapcsolják össze. Csupán egyetlen PEG_{1200} -molekula kapcsolódik egy IFN-alfa-2b-molekula szabad aminocsoportjaihoz, és az így kialakult kötés egy uretán szerkezeti elemet képez. Az így kapott konjugátum jellemzésére a hozzákapcsolt PEG_{12000} molekulatömegét adjuk meg. A PEG_{12000} -INF-alfa-2b konjugátum gyógyszerformája liofilizált por, amelyet injekcióként adnak be a páciensnek. Az INF-alfa konjugálása PEG-gel azt a célt szolgálja, hogy javítsuk a felszívódást, jelentősen megnöveljük a fehérje plazma-féléletidejét, és ezáltal időben elnyújtsuk az INF-alfa hatását.

Más alfa-interferon konjugátum úgy állítható elő, hogy az alfa-interferont egy vízoldható polimerrel kapcsolják össze. A korlátozás szándéka nélkül ilyen polimerekre példaként a következőket adhatjuk meg: poli(alkilén-oxid) homopolimerek, köztük a

polipropilénglikolok, polioxiatilezett poliolkok, ezek kopolimerei és blokk-kopolimerei. A poli(alkilén-oxid) alapú polimerek helyett használhatunk ténylegesen nem antigén tulajdonságú anyagokat, például dextránt, poli(vinil-pirrolidon)-okat, poliakrilamidokat, poli(vinil-alkohol)-okat, szénhidrát bázisú polimereket és hasonlókat. Ilyen polimerekkel konjugált alfa-interferonokat írtak le az U.S. 4,766,106 és U.S. 4,917,888 számú szabadalmi iratokban, a 0 236 987, 0 510 356, 0 593 868 és 0 809 996 (pegilezett interferon alfa-2a) európai szabadalmi bejelentésekben, valamint a WO 95/13090 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi iratban.

A parenterális beadásra szánt, hatóanyagként pegilezett alfa-interferont tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításához megfelelő pufferhatású anyagokat, így TRIS-hidrokloridot, acetát-puffert vagy dinátrium-hidrogén-foszfát/mononátrium-dihidrogén-foszfát-puffert, továbbá más gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat, például szacharózt, hordozókat, például humán szérumalbumint, a tonicitást befolyásoló anyagokat, például nátrium-kloridot, tartósítószereket, például timerozált, krezolt vagy benzil-alkoholt, és szurfaktánsokat például Tween-t vagy poliszorbátokat használhatunk a steril, injekciós minőségű vizen kívül. A pegilezett alfa-interferont liofilizált por formájában, hűtött helyen, 2-8 °C-on tárolhatjuk. A porból újra készített vizes oldat 2-8 °C tárolási hőmérsékleten stabil, és az oldatkészítést követő 24 órán belül felhasználható [lásd például az U.S. 4,492,537, 5,762,923 és 5,766,582 számú szabadalmi iratokat]. Az újból elkészített vizes oldatok tárolhatók azonfelül előre meg-

töltött, több adagot tartalmazó fecskendőkben is, például olyanokban, amelyet egyes gyógyszerek, így inzulin beadásához használnak. Megfelelő fecskendő típusok például az előre töltött fiolából és egy töltőtollszerű fecskendőből álló rendszerek, így a Novo Nordisk által forgalmazott NOVOLET Novo Pen, vagy az előre töltött, töltőtoll típusú fecskendők, amelyek lehetővé teszik, hogy a páciens saját magának adja be az injekciót. Léteznek még további töltőtoll típusú injekciós rendszerek, amelyekben egy üvegből készült, a hígítószeret tartalmazó patron, és egy különálló, a pegilezett alfa-interferont liofilizált por formájában tartalmazó tartály található.

Az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű CCR5 antagonisták közül egyesek különböző izomerek, például enantiomerek, diasztereomerek és atropizomerek formájában létezhetnek. Természetesen a találmány magában foglalja az összes ilyen izomert, beleértve azok tiszta formáit és keverékeit, így a racém elegyeket is.

Bizonyos (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek savas tulajdonságúak, például ilyenek azok, amelyeknek a molekulájában karboxicsoport vagy fenolos hidroxicsoport van jelen. Ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sókat, például nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium, arany- és ezüst-sókat képezhetnek. Sókat képezhetnek továbbá ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható aminosokkal, így ammóniával, alkil-aminokkal, hidroxil-alkil-aminokkal, N-metil-glukaminnal és hasonlókkal is.

Bázisos tulajdonságú vegyületek szintén lehetnek az (I),

(II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek között, és ezek is gyógyszerészetileg elfogadható sókat, például savaddíciós sókat képezhetnek. Például azokból a vegyületekből, amelyek molekulájában piridin-nitrogénatom található, erős savakkal állíthatunk elő sókat, ezzel szemben a bázisos szubsztituensek, így az aminocsoport jelenléte a molekulában lehetővé teszi, hogy már gyenge savakkal is sókat képezzünk egy adott vegyületből. A sóképzéshez megfelelő savak például a következők: sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és még sok más, a szakterület művelői előtt jól ismert ásványi sav vagy karbonsav. A sókat úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázist a kívánt savnak a megfelelő só képzéséhez elegendő mennyiségével a szokásos módon érintkezésbe hozzuk. A szabad bázist a sókból úgy kaphatjuk vissza, hogy a sót valamilyen bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-karbonát, ammónia vagy nátrium-hidrogén-karbonát híg, vizes oldatával kezeljük. A szabad bázisok bizonyos fizikai tulajdonságok, például poláris oldószerekben való oldhatóság tekintetében különbözhetnek ugyan valamelyest a sóiktól, mindazonáltal a savaddíciós és bázisaddíciós sók a találmány célját tekintve teljesen egyenértékűek a szabad bázisokkal.

Savaddíciós és bázisaddíciós sók alatt általában gyógyszerészetileg elfogadható sókat értünk, és ezek, mivel a találmány célját illetően teljesen egyenértékűnek tekinthetők az (I) vagy (II) általános képletű vegyületek szabad bázis formáival, természetesen szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületek a találmány lényeges, invenciózus elemei. Az (I) és (II) általános képletű vegyületekről és előállításukról közös tulajdonú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (lajstromszám a meghatalmazottnál: IN01031) készült, és ugyancsak közös tulajdonú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (lajstromszám a meghatalmazottnál: IN01032) készült a (III) és (IV) általános képletű vegyületekről, ezeket jelen szabadalmi bejelentésünkkel egyidejűleg nyújtottuk be, és itt rájuk mint ismeretanyagra hivatkozunk.

Az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületeket a szerves szintetikus kémiában jól ismert eljárásokkal is előállíthatjuk, például a következő reakcióvázlatok által szemléltetett módon, a későbbi példákban ismerttetendő eljárásokkal, valamint a WO 96/26196, WO 98/05292, WO 98/10425 és WO 98/06697 számú szabadalmi iratokban megadott eljárásokkal.

Az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületekből inert, gyógyszerészetileg elfogadható, szilárd vagy folyékony hordozókkal állíthatunk elő gyógyszerkészítményeket. Szilárd gyógyszerformák például a por, a tablettá, a diszpergálható granulátum, a kapszula, az ostyatok és a kúp. A por és tablettá mintegy 5% és 95% közötti mennyiségét teheti ki a hatóanyag. A megfelelő szilárd hordozók jól ismertek a szakterület művelői előtt, itt csak példaként említünk néhányat ezek közül, így ilyen a magnézium-karbonát, a magnézium-sztearát a talkum, a cukor és a laktóz. A tablettá, por, ostyatok és kapszula mint szilárd gyógyszerformák orális beadásra alkalmasak. A gyógyszerészeti-

leg elfogadható hordozókra, valamint a különféle gyógyszerkészítmények előállítására bőségesen találunk példát a szakirodalomban [lásd például A. Gennaro (ed.): Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Folyékony gyógyszerkészítmények például az oldatok, a szuszpenziók és emulziók. Példaként a parenterális injekciós készítményekre említhetjük a vízzel vagy víz és propilénglikol, eleggyével készített oldatokat, az orális beadásra szánt oldatok, szuszpenziók és emulziók adalékanyagai között pedig megtalálhatók az édesítőszeres és az opacitást biztosító anyagok. A folyékony gyógyszerkészítmények közé tartoznak az intranazális alkalmazásra szánt oldatok is.

Az inhalációs aeroszolok lehetnek oldatok vagy porkészítmények, és a hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal kombinálhatjuk, ilyenek többek között az inert, sűrített gázok, például a nitrogéngáz.

A szilárd gyógyszerkészítmények közé soroljuk továbbá a porampullákat, amelyekből röviddel a felhasználás előtt készítjük el az akár orális, akár parenterális beadásra szánt folyékony gyógyszerformát, ez lehet oldat, szuszpenzió vagy emulzió.

Az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületeket azonfelül transzdermálisan is bejuttathatjuk a szervezetbe. A transzdermális készítmények lehetnek krémek, borogatószeres, aeroszolok és/vagy emulziók, továbbá a hatóanyagot beágyazóanyagban vagy kis tartályban elhelyezve, a szakterület művelői előtt jól ismert módon transzdermális tapasz formájában alkalmazhatjuk.



Előnyösen az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületeket orálisan adjuk be a pácienseknek.

Előnyös, ha a gyógyszerkészítmény egységnyi dózisnak megfelelő adagolási formában van kisserelve. Ezek a gyógyszerkészítmények könnyen feloszthatók kisebb egységekre, amelyek éppen a megfelelő mennyiségű hatóanyagot, például a kívánt hatás eléréséhez szükséges dózist tartalmazzák.

Az egységnyi dózisnak megfelelő gyógyszerforma eltérő mennyiségű (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű hatóanyagot tartalmazhat, általában azonban a hatóanyag-tartalmat úgy állítjuk be, hogy az az alkalmazás módjától függően hozzávetőleg 10 mg és 500 mg, előnyösen 25 mg és 300 mg, még előnyösebben 50 mg és 250 mg, és különösen előnyösen 55 µg és 200 mg között legyen.

A ténylegesen alkalmazandó dózisok a páciens szükségleteitől és a kezelendő betegség súlyosságától függően változóak lehetnek. A helyes dózisok és a megfelelő kezelési séma meghatározása minden egyes esetben a képzett szakember feladatai közé tartozik. Kényelmi szempontból a teljes napra előírt dózist kisebb adagokra oszthatjuk, és szükség szerint a nap folyamán ezeket a kisebb adagokat kaphatja a beteg.

Az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületek és/vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóik mennyiségét, valamint a kezelések gyakoriságát a kezelőorvos határozza meg olyan tényezők figyelembe vételével, mint a páciens kora, állapota és testtömege, valamint a kezelendő tünetek súlyossága. Tipikus esetben, orális alkalmazásnál az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületek napi dózisa hozzávetőleg a 100 és 300

mg, előnyösen a 150 mg és 250 mg között lehet, különösen előnyösen a dózis mintegy 200 mg/nap, és ezt 2-4 részre oszthatjuk.

A krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő személyeknél a következő jelekből vagy tünetekből lehet egyet vagy többet megfigyelni:

- a) megnövekedett ALT;
- b) pozitív teszteredmény anti-HCV antitestekkel;
- c) HCV jelenléte, bizonyítva a HCV-RNS kimutatásával a szérumban;
- d) a krónikus májbetegség klinikai jellemzői;
- e) a májsejtek károsodása.

A találmány egyik előnyös megvalósításában kombinált kezelés keretében pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá terápiaán hatásos mennyiségét ribavirin és antiretrovirális hatóanyagok, például a HAART során használatos hatóanyagok terápiaán hatásos mennyiségét adjuk be az első és második kezelési periódusban olyan HIV-1 fertőzött pácienseknek, akiknél az imént felsorolt jelek és tünetek közül egy vagy több felismerhető, amikor is a terápiaán hatásos mennyiség értelemszerűen elegendő ahhoz, hogy megszüntessen vagy legalább mérsékeljen a felsorolt jelek és tünetek közül egyet vagy többet, hogy legalább egy nagyságrenddel csökkentse a HCV-RNS plazmaszintjét, továbbá előnyösen legalább a második kezelési periódus végére eradikálja a detektálható HCV-RNS-t, és ezt az állapotot a második kezelési periódus végétől számított legalább 24 héten át fenntartsa.

Az első és második kezelési periódus időtartama együttesen

mintegy 40-50 hét, előnyösen 48 hét. A ribavirin adását, a kezelőorvos döntésétől függően, a második kezelési periódus végét követően megszakíthatjuk.

A "nem detektálható HCV-RNS" kifejezést itt a leírásban úgy kell érteni, hogy multiciklusos reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (PCR) módszerrel kvantitatív meghatározást végezve, a páciensből származó plazma 1 ml-ében a HCV-RNS 100-nál kevesebb másolata található. A HCV-RNS mennyiségi meghatározását a találmány szerinti vizsgálatoknál előnyösen a tudományos kutatásoknál használatos, és a képzett klinikusok által jól ismert RT-PCR eljárással végezzük, és a következőkben itt HCV-RNS/qPCR néven hivatkozunk rá. A HCV-RNS detektálhatóságának alsó határértéke 100 példány/ml. A HCV-RNS/qPCR szerinti vizsgálatokat és a HCV genotípusának vizsgálatát egy központi laboratóriumban fogják végezni. [Lásd még J.G. McHutchinson et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1485-1492 (1998); és G.L. Davis et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1493-1499]

A találmány egyik előnyös megvalósításában azok a páciensek, akik HIV-1 és HCV által együttesen fertőzöttek, kombinált terápiában részesülnek, ami annyit tesz, hogy a kezelést pegilezett alfa-interferon és egy (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonist, valamint ribavirin és a HAART hatóanyagainak a kezelőorvos és a páciens által megfelelőnek tartott kombinációjával végezzük. A kombinált terápia keretében előnyösen a Schering Corp. által REBETRON márkanéven forgalmazott interferon alfa-2b és ribavirin kombinációját használjuk. [Lásd még J.G. McHutchinson et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1485-1492 (1998); és



G.L. Davis et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1493-1499]. A ribavirin, 1- β -D-ribofuranosil-1H-1,2,4,-triazol-3-karboxamidot az ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa California forgalmazza, a vegyület leírását a Merck Index 11. kiadásában a 8199 szám alatt találjuk. Előállítását és formulálását az U.S. 4,211,771 számú szabadalmi iratban írták le.

Gyermekekori, HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensek esetében a megfelelő HAART a következő hatóanyagok alkalmazásából áll: egy NRTI + egy PI, például nelfinavir, + egy NNRTI, például efavirenz, a fentebb közöltek szerinti dózisban és a megadott kezelési sémákat követve, pegilezett alfa-interferonnal és ribavirinnel kombinálva. Lásd még később az 1-4. táblázatokat. Gyermekekori pácienseknek, hogy csökkentsük a pegilezett alfa-interferonnal végzett kezeléssel kapcsolatos retardációt, azonfelül a kezelőorvossal történt konzultáció után, humán növekedési hormont, azaz egy polipeptid típusú hormont, szomatropint — ez egy rekombináns DNS technológiával gyártott hormonkészítmény, HUMATROPE márkaneven forgalmazza az Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN 46285 — is adhatunk a termékismertetőben közölt dózisban és kezelési séma szerint.

A HAART gyógyszereit a pegilezett alfa-interferonnal összefüggően adjuk be a páciensnek, ami annyit jelent, hogy a pegilezett alfa-interferon megfelelő dózisát megkaphatja a páciens a HAART gyógyszerek beadása előtt, az után vagy azzal egyidejűleg. A humán növekedési hormont, így a rekombináns DNS technológiával gyártott polipeptid hormont, a szomatropint, amelyet HUMATROPE márkaneven forgalmaz az Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN 46285,

ugyancsak kaphatják gyermekkorú, HIV-1-fertőzött páciensek kombinációs kezelés formájában a HAART hatóanyagaival és pegilezett alfa-interferonnal együtt, előtte azonban konzultálni kell a kezelőorvossal, és be kell tartani a gyártó cégnek a termékismertetőben a dózisokkal és a kezelési sémával kapcsolatos ajánlásait.

A találmány egyik előnyös megvalósításában a pegilezett alfa-interferonnal a HIV-1-fertőzött páciensek kezelését az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 adása és a HAART megkezdése előtt, előnyösen 2-4 héttel a HAART megkezdése előtt indítjuk. A találmány egy másik előnyös megvalósításában a pegilezett alfa-interferon adását, az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 adását és a HAART-ot egyidejűleg, azaz ugyanazon a napon kezdjük el. A találmány egy még további előnyös megvalósításában a HIV-1-fertőzött pácienseket csak azt követően kezeljük pegilezett alfa-interferonnal, miután az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 adását és a HAART-ot már elkezdtek.

A találmány szerinti HIV-1-terápia célja, hogy a vírusfertőzöttség mértékét, azaz HIV-1-RNS jelenlétét a detektálhatósági szint alá csökkentsük. A "HIV-1-RNS detektálhatósági szintje" kifejezés, ahogy azt a leírás szövegében használjuk, azt jelenti, hogy multiciklusos reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (PCR) módszerrel, vagy előnyösen, ahogyan azt a találmány szerinti vizsgálatok során is, Amplicor-1 Monitor 1.5 (forgalmazza a Roche Diagnostics) technikával vagy Nuclisens HIV-1-QT-1 technikával [leírását lásd R.T. Schooley: Antiviral Therapy 2(Suppl. 4), 59-70 (1997)] végezve a meghatározást, a páciensből származó plazma 1

ml-ében a HCV-RNS példányok száma 200 és 50 között van vagy még kevesebb.

Az NRTI, NNRTI és PI hatóanyagok, a pentafuzid, az IL-2 és IL-12, valamint az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonisták és a pegilezett alfa-interferon dózisait, továbbá a kezelés mikéntjét a kezelőorvos határozza meg, a gyógyszer-csomagban található ismertető vagy az előzetesen közzé tett protokoll alapján, figyelembe véve a páciens korát, nemét és állapotát, valamint a HIV-1- és HCV-fertőzés súlyosságát. Gyermekek, HIV-1-fertőzött vagy HIV-1- és HCV által együttesen fertőzött páciensek esetében a megfelelő HAART a következő hatóanyagok alkalmazásából áll: egy NRTI + egy PI, például nelfinavir, + egy NNRTI, például efavirenz, a fentebb közöltek szerinti dózisban és a megadott kezelési sémákat követve pegilezett alfa-interferonnal és ribavirinnel kombinálva. A dózisokat és a kezelési sémát illetően lásd még az 1-4. táblázatokat.

A következőkben ismertetendő klinikai protokollt használhatjuk a találmány szerinti anti-HIV-1-terápia alkalmazásához. Ezen a klinikai protokollon nyilvánvalóan a képzett klinikus számos módosítást hajthat végre, ezért az itt következő kísérleti tervet nem tekinthetjük a találmány oltalmi körét korlátozó tényezőnek, mivel azt csak a később közölt igénypontok határozzák meg. Lásd például J.G. Hutchinson et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1485-1492 (1998); és G.L. Davis et al.: N. Engl. J. Med. **339**, 1493-1499.

A kísérletben résztvevő személyeket olyan férfi- és nőbetegek közül választjuk ki, akiknél HIV-1-fertőzést diagnosztizál-

tak, és akár részesültek már gyógyszeres kezelésben, akár nem, megfelelnek a felvételi kritériumoknak, de nem sorolhatók be a kizárási kritériumok által meghatározott csoportok egyikébe sem.

A kísérleti személyek felvételi kritériumai:

Az illető személynél HIV-1-fertőzést diagnosztizáltak, függetlenül attól, hogy előzőleg részesült már gyógyszeres kezelésben vagy sem.

A HIV-RNS vizsgálatánál az Amplicor teszt (1.5 verzió) 500 példány/ml-nél magasabb értéket mutat.

A CD_4^+ -szám 100 példány/ml, előnyösen 200 sejt/ml értéknél nagyobb.

Az illető személy jó fizikai és egészségi állapotban van, amint azt a klinikailag elfogadható biztonsági laboratóriumi vizsgálatok és az EKG mutatják.

Az illető személy megfelel a következő laboratóriumi paramétereknek:

trombocitaszám : 10000/ml;

hemoglobin: 9 g/dl (90 g/l);

abszolút neutrofilszám: 1500/ μ l;

kreatinin: < a normális felső limit 1,5-szerese;

SGOT/SGPT: $\leq$ a normális felső limit 5-szöröse

bilirubin: $\leq$ a normális felső limit 2,5-szerese;

negatív terhességi vizeletvizsgálat (csak nőknél).

Az illető személy készen áll arra, és képes rá, hogy felvilágosítását követően írásban beleegyezését adja, és képes betartani a kísérleti protokollban lefektetett előírásokat.

A kísérleti személyek kizárási kritériumai:

Nők esetében a terhesség vagy szoptatás, továbbá a nem megfelelő fogamzásgátlás.

E. coli fehérjékkel szemben megnyilvánuló allergia.

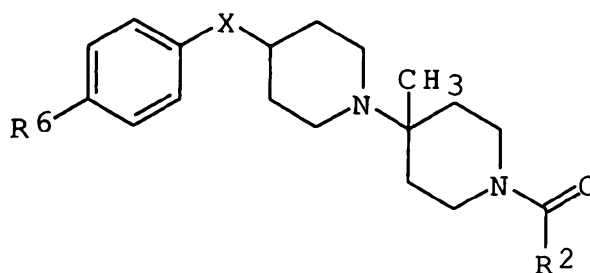
Orvosi/pszichiátriai előzmények, különösen depresszió vagy dementia.

A találmány előnyös megvalósításában a pácienseket randomizáljuk, így véletlenszerűen kapnak hetenként egyszer szubkután injekció formájában, 0,5 µg/kg és 4,5 µg/kg közötti dózisban, pontosabban 0,5, 1,0, 1,5, 3,0 vagy 4,5 µg/kg dózisban PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b-t. A pegilezett alfa-interferonnal együttesen adott ribavirin dózisa hozzávetőleg a 400 mg/nap és 1600 mg/nap, előnyösen a 600 mg/nap és 1200 mg/nap vagy 800 mg/nap és 1200 mg/nap, még előnyösebben hozzávetőleg az 1000 mg/nap és 1200 mg/nap közötti tartományba esik.

Az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá vegyület mennyisége az egységnyi dózishoz megfelelő gyógyszerformában kisserelt készítményben, az alkalmazástól függően mintegy 10-500 mg, előnyösen mintegy 25 és 300 mg, még előnyösebben hozzávetőleg 50-250 mg, és különösen előnyösen hozzávetőleg 55-220 mg.

A HAART indítása is a pegilezett interferon alfa-2b, azaz a PEG₁₂₀₀₀-INF-alfa-2b, valamint az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű CCR5 antagonistá hatóanyag és a ribavirin beadását megelőzően vagy avval egyidejűleg történhet.

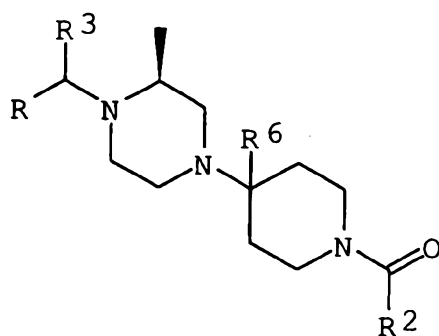
A találmány szerinti alkalmazáshoz megfelelő CCR5 antagonistá hatóanyagokra példaként azokat a jellegzetes (I) és (II) általános képletű vegyületeket mutathatjuk be, amelyek az



általános képlettel ábrázolhatók, és a képletben R^6 , X és R^2 jelentése a következő táblázatban megadott.

R^6	X	R^2
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		

A találmány szerinti alkalmazáshoz megfelelő CCR5 antagónista hatóanyagokra példaként továbbá azokat a jellegzetes a (III) és (IV) általános képletű vegyületeket mutathatjuk be, amelyek az



általános képlettel ábrázolhatók, és a képletben R , R^3 , R^6 és R^2 jelentése a következő táblázatban megadott.

R	R^3	R^6	R^2
		$-\text{CH}_3$	
		$-\text{CH}_3$	
	H	$-\text{CH}_3$	
		H	
		$-\text{CH}_3$	
		$-\text{CH}_3$	

A tényleges dózisok a páciens szükségleteitől és a kezelendő állapot súlyosságától függően változhatnak. A megfelelő dózisok meghatározása az egyes speciális esetekben a szakértő köteles tudásához tartozik. Kényelmi szempontból a teljes napra előírt dózist kisebb adagokra oszthatjuk, és szükség szerint a nap fo-

lyamán ezeket a kisebb adagokat kaphatja a beteg.

Az itt következő részben ismertetjük a vizsgálat célját és a kísérleti tervet.

Az elérendő hatás tekintetében az elsődleges cél, hogy a HIV-1-RNS plazmaszintjét legalább a tizedére vagy még nagyobb arányban csökkentsük.

A plazma HIV-1-RNS/qPCR szerinti vizsgálatát egy központi laboratóriumban fogják végezni. Az alapértékhez egy pozitív HIV-1-RNS assay eredményére lesz szükség. Csak HIV-1-RNS pozitív páciensek lesznek kiválaszthatók kísérleti alanyként.

1. táblázat

Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI) dózisaik és alkalmazásuk:

NRTI (márkanév; forgalmazó)	Szokásos felnőtt dózis
Zidovudin, AZT (Retrovir; Glaxo Wellcome)*	200 mg p.o. tid vagy 300 mg p.o. bid
Sztavudin (Zerit; Bristol-Myers Squibb)*	40 mg p.o. bid ¹
Didanozin (Videx; Bristol-Myers Squibb)*	200 mg p.o. bid ²
Lamivudin (Epivir; Glaxo Wellcome)*	150 mg p.o. bid ³
Zalcitabin (Hivid; Roche)	0,75 mg p.o. tid
Zidovudin + lamivudin (Combivir; Glaxo Wellcome)	1 tablettá p.o. bid ⁴
Abacavir (Ziagen; Glaxo-Wellcome)	200 vagy 400 mg p.o. tid

Adefovir dipivoxil (Prevon; Gilead Sciences)	125 vagy 200 mg p.o. qd ⁵
Lobukavir (BMS-180194; BMS)	200 mg p.o. bid ⁶ 200 mg p.o. qid
BCH-10652 (Biochem Pharma)	400 mg p.o. qid ⁷
Emitricitabin ([-] -FTC; Triangle Pharmaceuticals)	200 mg p.o. qd ⁸
Béta-L-FD4 (B-L-D4C; Vion Pharmaceutical)	0,2-25 mg/kg/nap ⁹
DAPD (Triangle Pharmaceuticals)	----- ¹⁰
Lodenozin (FddA; U.S. Bioscience)	1,6-3,2 mg/kg p.o. bid ¹¹

Lábjegyzetek az 1. táblázathoz:

* Folyékony készítményként kapható.

¹ 60 kg-nál kisebb tömegű pácienseknél 30 mg p.o. bid.

² Tablettával: 60 kg testtömeg alatt 125 mg p.o. bid; 60 kg testtömeg felett 200 mg p.o. bid; porral: az orális dózis 167 mg bid (< 60 kg) és 250 mg bid (< 60 kg) között változhat. A gyógyszert legalább 30 perccel étkezés előtt vagy legalább 2 órával étkezés után kell bevenni.

³ 50 kg testtömeg alatt 2 mg/kg p.o. bid.

⁴ Egy tabletta 300 mg zidovudint és 150 mg lamivudint tartalmaz.

⁵ Egy átfogó kiválasztási program keretében végzett, a NIH által szponzorált fázis III vizsgálat.

⁶ Fázis II.

⁷ Fázis I/II; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

⁸ Fázis II/III; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

⁹ Preklinika; hatásos kacsá HBV modellen; lásd PharmaProjects J5A

és J5Z szekció.

¹⁰ Preklinia; p.o. és i.v. hatásos; a DAPD egy másik dioxolán-purin a DXG prodrugja; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

¹¹ Fázis II; az FddA potenciálisan egy napi egyszeri adagolású gyógyszer.

2. táblázat

Nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) dózisaik és alkalmazásuk:

NNRTI (márkanév; forgalmazó)	Szokásos felnőtt dózis
Nevirapin (Viramune; Roxane)	200 mg p.o. bid ¹
Delavirdin (Rescriptor; Pharmacia + Upjohn)	400 mg p.o. tid
Efivarencz (Sustiva; Dupont)	200 mg p.o. qid ²
PNU-142721 (Pharmacia + Upjohn)	----- ³
AG-1549 (Agouvon Pharmaceuticals)	----- ⁴
MKC-442 (Triangle Pharmaceuticals)	750 mg p.o. bid ⁵
(+)-Kalanolid A (Med Chem Research)	800 mg p.o. ⁶

Lábjegyzetek a 2. táblázathoz:

¹ A gyógyszerkiütés kockázatának csökkentése végett a nevirapin-kezelés első két hetében a betegek csak egy darab 200 mg-os tablettát vesznek be.

² Négy hatóanyagot tartalmazó kezelés: efivarencz és indinavir + 2 NRTI; vagy

három hatóanyagos kezelés: efivarens + AZT + lamivudin.

³ Preklinikai fázis; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

⁴ Fázis I/II; a dózisok megállapítására és más anti-HIV-1 terápiával való együttes alkalmazás vizsgálata; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

⁵ Három hatóanyagos kezelés: a) MKC-442 + sztavudin + lamivudin vagy didanozin; b) MKC-442 + nelfinavir (qv) + NRTI.

⁶ Fázis I; lásd PharmaProjects J5A és J5Z szekció.

3. táblázat

Proteáz inhibitorok (PI) dózisaik és alkalmazásuk:

PI (márkanév; forgalmazó)	Szokásos dózis
Szakvinavir (Invarise; keményzselatin kapszula, Roche)	600 mg p.o. tid ¹
(Fortovase; lágyzselatin kapszula, Roche)	110 mg o.p. tid ¹
Ritonavir (Norvir; Abbott)	600 mg p.o. bid ²
Indinavir (Crixivan; Merck)	800 mg p.o. qid ³
Nelfinavir (Viracept; Agouron)	750 mg p.o. tid ⁴
Agenerase (Amprenavir, 141W94; Glaxo)	900-1200 mg p.o. bid ⁵
Lazinavir (BNS-234475; BMS)	----- ⁶
DMP-450 (Triangle Pharmaceuticals)	----- ⁷
BMS-2322623 (BMS)	----- ⁸
ABT-378 (Abbott)	60 mg p.o. bid ⁹

Lábjegyzetek a 3. táblázathoz:

¹ Főétkezéssel együtt vagy két órán belül.

² Étellel együtt. A folyékony gyógyszerkészítmény kellemetlen ízű, ezért a gyártó javaslata szerint tejes csokoládéitalal vagy más folyékony táplálékkiegészítővel kell bevenni.

³ Vízzel, étkezés előtt egy, vagy étkezés után két órával. Az indinavirt szedő pácienseknek naponta legalább 1,5 liter vizet kell meginniük.

⁴ Étellel együtt

⁵ Négy hatóanyag kombinált kezelés: amprenavir és AZT + lamivudin + abacavir.

⁶ Fázis I/II; lásd Pharmaprojects J5A és J5Z szekció.

⁷ Fázis II; lásd Pharmaprojects J5A és J5Z szekció.

⁸ Preklinikai vizsgálatok; a BMS-2322623 prodrug-észterei fokozzák az orális felszívódást; lásd Pharmaprojects J5A és J5Z szekció.

⁹ Fázis I vizsgálatok szerint az ABT-378 tízszer hatásosabb, mint a ritonavir; lásd Pharmaprojects J5A és J5Z szekció.

4. táblázat

Más anti-HIV-1 gyógyszerek:

Gyógyszer (márkanév; forgalmazó)	Szokásos felnőtt dózis
Hidroxi-karbamid (Droxia; BMS)	1000 mg p.o. qid ¹
Ribavirin (Rebetol; Schering-Plough)	600-1200 mg/nap p.o.
IL-2 (Proleukin; Chiron Corp.)	1-200 millió NE/nap, sc.
IL-12 (Roche)	0,5-10 µg/kg/nap sc.
Yssum Project No. 11607 (Yssum)	----- ²

Lábjegyzetek a 4. táblázathoz:

¹ Három hatóanyag kezelés: hidroxikarbamid és 400 mg ddi + 500 mg AZT; lásd PharmaProjects B3C1 szekció.

² Preklinika; lásd Pharmaprojects J5A és J5Z szekció.

Az itt következő részben ismertetjük azokat a vizsgálatokat, amelyekkel megállapíthatjuk, hogy egy vegyületnek van-e CCR5 antagonist hatása, továbbá meghatározhatjuk az (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületek CCR5 antagonist hatását. Ezeket a vizsgálatokat a két közös tulajdonú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben (lajstromszám a meghatalmazottnál: IN01031 és IN01032), amelyeket jelen szabadalmi bejelentésünkkel egyidejűleg nyújtottunk be, szintén közöljük.

CCR5 membránkötődési vizsgálat:

A nagy átbocsátóképességű CCR5 membránkötődési szűrővizsgálattal kiválaszthatjuk a RANTES kötődésének inhibitorait. A vizsgálatokhoz a humán CCR5 kemokin receptort expresszáló NIH 3T3 sejtekből származó membránpreparátumot használunk, ezek a receptorok képesek megkötni a RANTES természetes ligandot. Egy 96 kísérleti helyes titrálótálcán a membránpreparátumot a vizsgálati anyag jelenlétében vagy távollétében ¹²⁵I-RANTES hozzáadásával 1 óra hosszáig inkubáljuk. A vegyületeket széles, 0,01 µg/ml és 1 µg/ml közötti koncentráció-tartományban, sorozathígításokat készítve, három párhuzamos kísérletben vizsgáljuk. A reakcióelegyeket üvegszálas szűrőn megszűrjük, majd a szűrőt alaposan átmoszuk. A párhuzamos kísérleteket átlagoljuk, és az adatokat azzal a koncentrációval adjuk meg, amely a ¹²⁵I-RANTES kötődésében 50 %-os gátlást eredményez. Azokat a vegyületeket, amelyek a membránkötődési vizsgálatok során hatásosnak bizonyultak,

további, élő sejtekkel végzett HIV-1 behatolási és replikációs vizsgálatnak vetjük alá.

HIV-1 behatolási vizsgálat:

Connor és munkatársai szerint [Virology **206**, 935-944 (1995)] replikáció defektív HIV-1 közvetítő virionokat hozunk létre a burokgén mutációjával és egy luciferáz reporter plazmid beépítésével módosított HIV-1 NL4-3 törzset kódoló plazmid, valamint egy, a HIV-1 burokgének egyikét kódoló plazmid kotranszfekciójával. A kalcium-foszfátos precipitáció által történt transzfekciót követően, a 3. napon a felülúszót elkülönítjük, és meghatározzuk a funkcionális virustitert. Ezt a törzsoldatot használjuk azután a CD4 fehérjét és a CCR5 kemokin receptort stabilan expresszáló U87 sejtek infektálására, amikor is a sejteket előzőleg preinkubáljuk a vizsgálati anyaggal vagy anélkül. Az infektálást 37 °C-on végezzük 2 órás időtartammal, majd a sejteket mossuk, és a tápoldatot friss, a vizsgálati anyagot tartalmazó tápoldatra cseréljük fel. Ezt követően a sejteket 3 napon át inkubáljuk, utána lizáljuk, és meghatározzuk a luciferáz enzim aktivitását. Az eredményeket azzal a koncentrációval adjuk meg, amely a kontroll sejtttenyészethez képest a luciferáz aktivitását 50%-kal csökkenti.

HIV-1 replikációs vizsgálat:

A vizsgálatot elsődleges perifériás mononukleáris vérsejtekkel vagy a stabil U87-CCR5 sejtvonallal végezzük, és azt vizsgáljuk, hogy az anti-CCR5 hatású vegyületek milyen mértékben blokkolják a primer HIV-1 törzsek infekcióját. Egészséges donorktól származó primer limfocitákat megtisztítunk, és in vitro

körülmények között, az infekciót megelőzően 3 napig fito-hemagglutinin (PHA) és IL-2-vel stimulálunk. Egy 96 kísérleti helyes titrálótálcán a sejteket 37 °C-on 1 óra hosszáig előkezeljük, utána M-trópusi HIV-1 izolátummal infektáljuk. Az infektálást követően a sejteket a maradék inokulum eltávolítása végett mossuk, majd 4 napon át a vizsgálandó vegyület jelenlétében tenyésztjük. A tenyészetről a felülúszót begyűjtjük, és a p24 antigén koncentrációját meghatározva, megállapítjuk a vírus-replikáció mértékét.

Kalciumáram assay:

A CCR5 HIV-koreceptort expresszáló sejtekbe kalciumszenzitív festéket juttatunk, majd a tenyészethez adjuk a vizsgálandó vegyületet vagy a CCR5 természetes ligandját. Az agonista hatású vegyületek a sejtben kalciumáram-jelzést indukálnak, ezért CCR5 antagonistáknak tartjuk azokat a vegyületeket, amelyek maguk nem váltják ki a fent leírt jelenséget, ezzel szemben képesek blokolni a természetes ligand, a RANTES által indukált jelzésmechanizmust.

GTP γ S kötődési vizsgálat:

A GTP γ S kötődési vizsgálat arra szolgál, hogy megállapítsuk a receptor CCR5 ligandumok által történő aktiválódásának mértékét. Tulajdonképpen a ³⁵S-jelzett GTP kötődését mérjük a G-fehérjékhez kapcsolt receptorhoz, ami annak a következménye, hogy a receptor megfelelő ligand által aktiválódik. A vizsgálat során a CCR5 ligandját, a RANTES-t CCR5 fehérjét expresszáló sejtek membránjaival inkubáljuk, és a receptor aktiválódását (vagy a kötődést) a megkötött ³⁵S mennyisége alapján határozzuk

meg. Ezzel a vizsgálattal, ha egy vegyület agonista tulajdonságot mutat, pontosan kimérhetjük, hogy milyen mértékben aktiválja a receptort, illetve antagonisták esetében a RANTES kötődésének kompetitív vagy nem kompetitív gátlásának erősségét.

Kemotaxis vizsgálat:

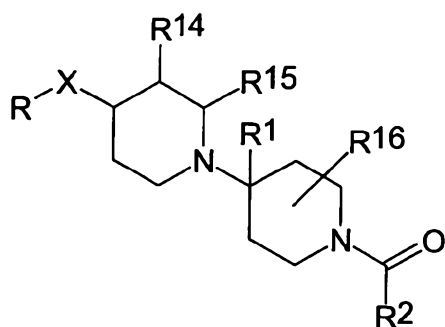
A kemotaxis vizsgálat egy funkcionális vizsgálat, amely arra ad választ, hogy egy vegyület agonista vagy antagonistá tulajdonságú. A vizsgálat során azt figyeljük meg, hogy egy, a humán CCR5 fehérjét expresszáló, nem kitapadó rágcsáló sejtvonal (BaF-550) képes-e átjutni egy membránon, akár a vizsgálandó vegyületek, akár a természetes ligand (RANTES, MIP-1 β) jelenlétére adott válaszként. A sejtek, átjutva a permeábilis membránon, az agonista vegyületek felé vándorolnak, míg azok a vegyületek, amelyek antagonistá tulajdonságúak, nemcsak hogy nem váltanak ki kemotaxist, de képesek gátolni az ismert CCR5 ligandok által indukált sejtmozgást is.

A RANTES kötődésének gátlását vizsgálva, a teszteredmények azt mutatták, hogy az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek hatását kifejező K_i -értékek hozzávetőleg a 0,5 és 1500 nM közötti tartományba esnek, de az előnyös vegyületek esetében ez az érték hozzávetőleg 0,5-750 nM, még előnyösebben mintegy 0,5-300 nM, és a legelőnyösebb vegyületekre vonatkozóan mintegy 0,5-50 nM.

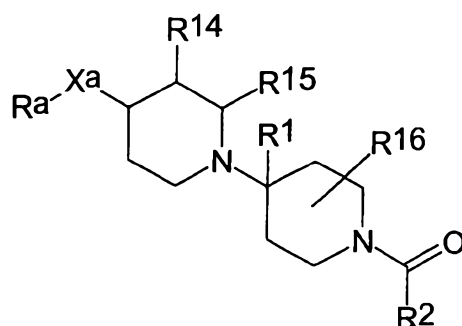
Szabadalmi igénypontok

1. Pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

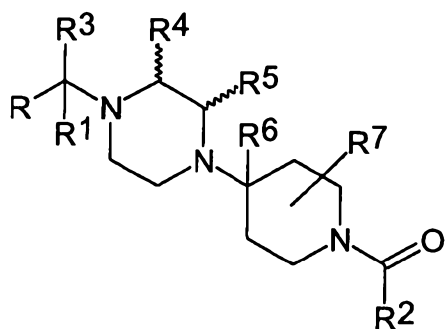
2. Pegilezett alfa-interferon és egy CCR5 antagonistá alkalmazása HIV-1-fertőzött páciensek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amikor is a CCR5 antagonistá az



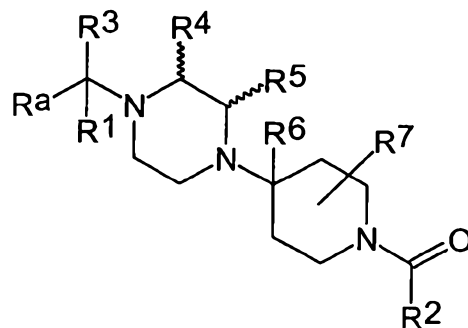
(I)



(II)



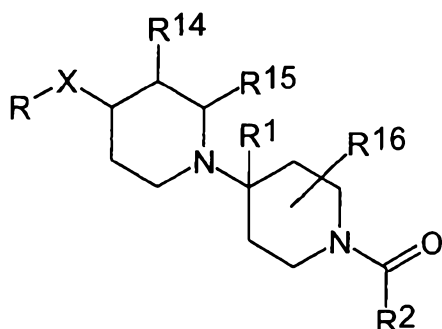
(III)



(IV)

általános képletekkel ábrázolható vegyületek és gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóik közül kerül ki; azaz

a CCR5 antagonistá egy olyan

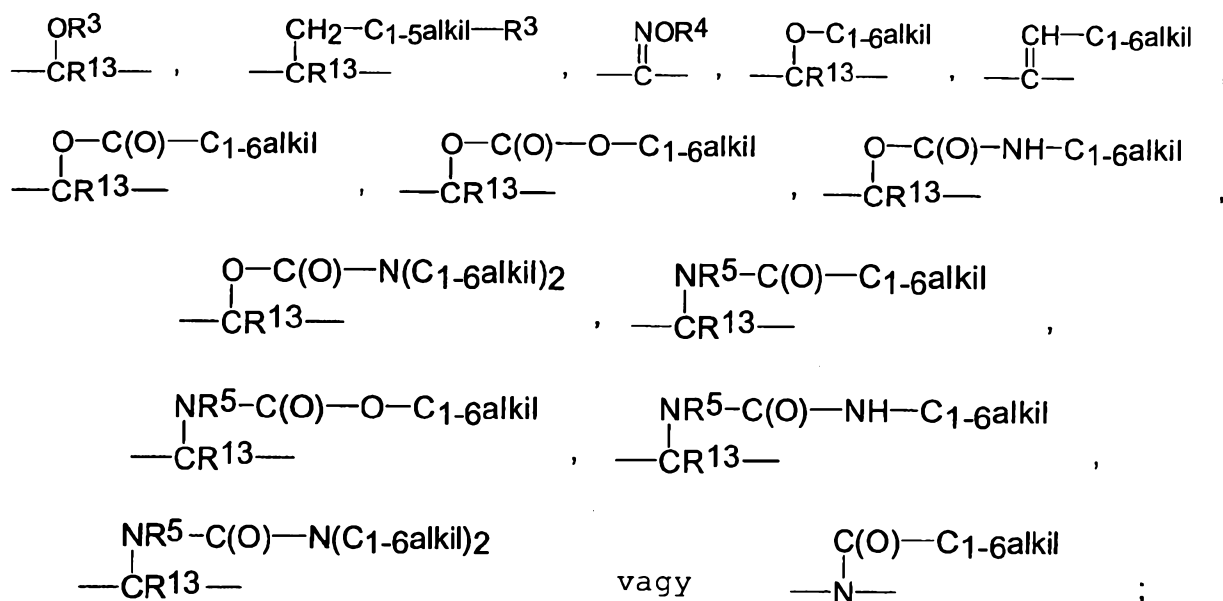


(I)

általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

X jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

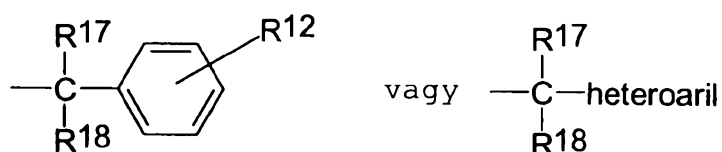
$-N-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,



R jelentése R^6 -fenil-, R^6 -piridil-, R^6 -tienil- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;

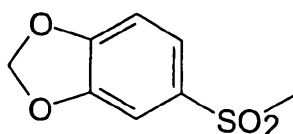
R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^2 jelentése R^7, R^8, R^9 -szubsztituált fenilcsoport, R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,

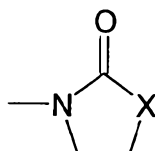


általános képletű csoport;

- R^3 jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos fluor-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;
- R^5 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^6 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetyl)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



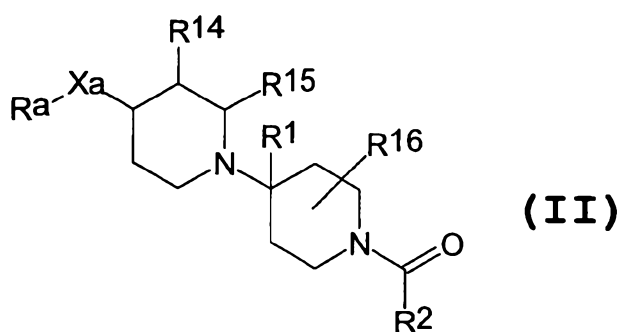
általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$ vagy $-SO_2R^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;

- R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;
- R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és
- R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport;
- vagy a CCR5 antagonistá egy olyan

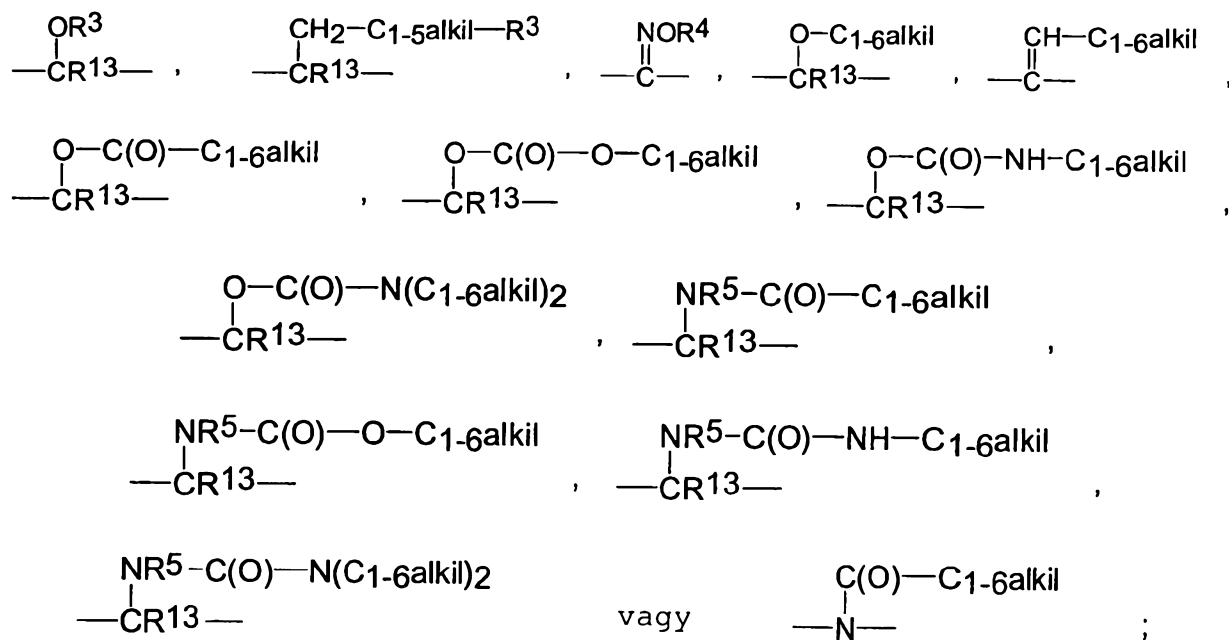


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek képletében

(1):

X^a jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

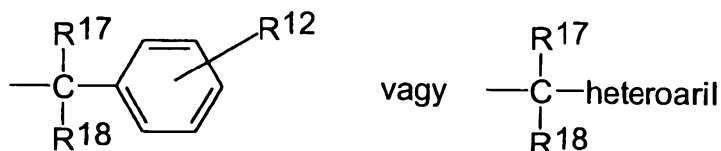
$-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,



R^a jelentése R^{6a} -fenil-, R^{6a} -piridil-, R^{6a} -tienil- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^2 jelentése R^7, R^8, R^9 -szubsztituált fenilcsoport, R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R^7, R^8, R^9 -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



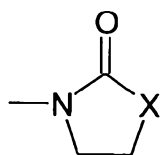
általános képletű csoport;

R^3 jelentése R^{10} -fenil- általános képletű csoport, piridil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy tiazolilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos fluor-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R^5 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{6a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{12} -fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroaril-csoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^6 jelentése mindentől függetlenül $-R^{6a}$ általános képletű csoport vagy metil-szulfonil-csoport;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport vagy hidroxi-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-

-metoxi-csoport;

- R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$ vagy $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;
- R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;

R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

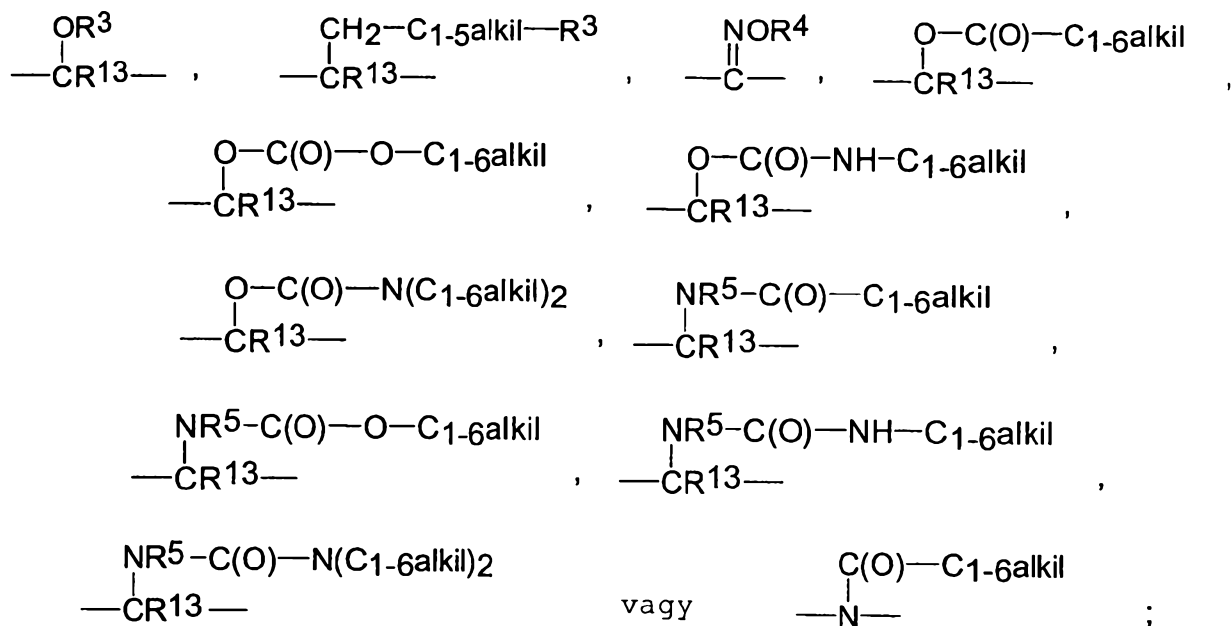
R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy
(2):

X^a jelentése $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike: $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,

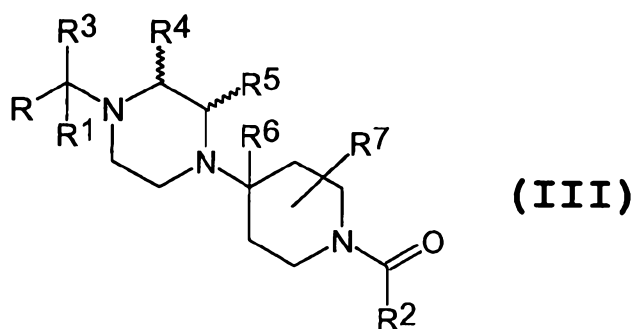


R^a jelentése R^{6b} -fenil-, R^{6b} -piridil- vagy R^{6b} -tienil- általános képletű csoport;

R^{4a} jelentése 1-6 szénatomos fluoro-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R^{6b} jelentése metil-szulfonil-csoport; és

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{15} , R^{16} és R^{19} jelentése azonos a (II) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal; vagy a CCR5 antagonisták egy olyan

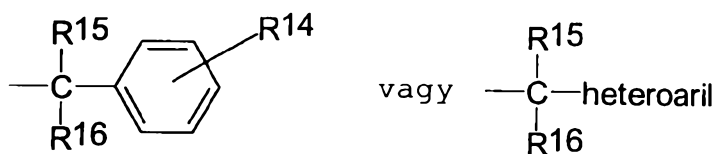


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

R jelentése R^8 -fenil-, R^8 -piridil-, R^8 -tienil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált fenilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidből származtatható csoport, R^{12}, R^{13} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



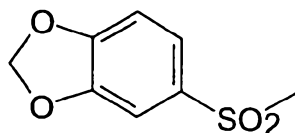
általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R^8 -fenil-, R^8 -fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -naftil-, R^8 -naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -heteroaril- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

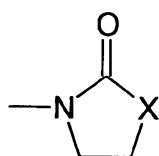
R^4 , R^5 , R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztitúens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetyl)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy

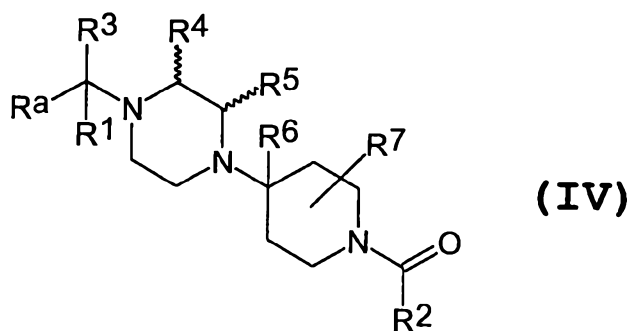


általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;

R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formil-csoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos ciklo-alkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy $-SO_2R^{20}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

- R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{14} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{14} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{15} és R^{16} együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;
- R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és
- R^{20} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy a CCR5 antagonisták egy olyan

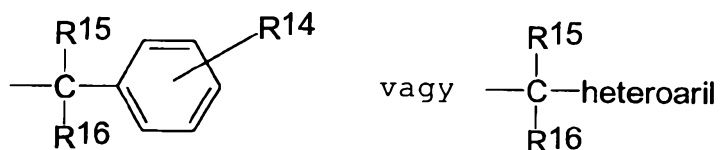


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

(1):

- R^a jelentése R^{8a} -fenil-, R^{8b} -piridil-, R^{8b} -tienil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport;
- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált fenilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidból származtatható csoport, R^{12}, R^{13} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



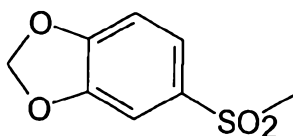
általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R^8 -fenil-, R^8 -fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -naftil-, R^8 -naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -heteroaril- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

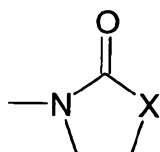
R^4, R^5, R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,

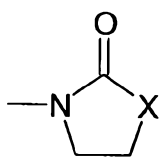


képletű csoport, amino-, (trifluor-acetil)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



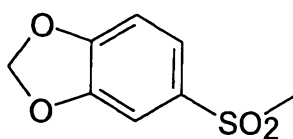
általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy -N(CH₃)- képletű csoportot jelent;

R^{8a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R¹⁴-fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroaril-csoport vagy

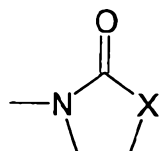


általános képletű csoport, amelyben X a fent megadott jelentésű;

R^{8b} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R¹⁴-benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, (trifluor-acetil)-aminocsoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X a fent megadottakat jelenti;

R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;

R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridilcsoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos ciklo-alkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy $-SO_2R^{20}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-

-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{14} -fenil- általános képletű csoport;

R^{14} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{15} és R^{16} együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

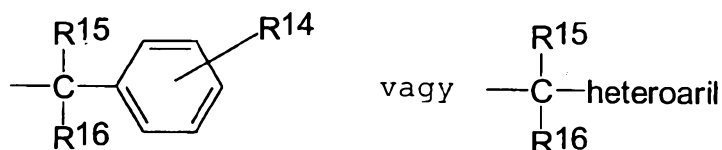
R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{20} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy

(2):

R^a jelentése R^8 -fenil-, R^8 -piridil- vagy R^8 -tienil- általános képletű csoport;

R^2 jelentése fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



általános képletű csoport; és



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} és R^{20} jelentése a (IV) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal azonos.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás olyan páciensek esetében, akik még soha nem részesültek gyógyszeres kezelésben, vagy korábban már részesültek gyógyszeres kezelésben.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás olyan gyermekkorú páciensek esetében, akik még soha nem részesültek gyógyszeres kezelésben, vagy korábban már részesültek gyógyszeres kezelésben.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amikor is a beadott pegilezett alfa-interferon pegilezett interferon alfa-2a vagy pegilezett interferon alfa-2b.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, melynek során a kezelés abból áll, hogy pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségét és egy CCR5 antagonistá terápiásan hatásos, a HIV-1-RNS csökkentéséhez elegendő mennyiségét adjuk be egymással összefüggően ilyen kezelésre szoruló páciensnek.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, melynek során pegilezett alfa-interferonként pegilezett interferon alfa-2b-t használunk, és a pegilezett interferon alfa-2b beadott mennyisége hozzávetőleg a 0,1 $\mu\text{g/kg/hét}$ és 9,0 $\mu\text{g/kg/hét}$, előnyösen a hozzávetőleg 0,5 $\mu\text{g/kg/hét}$ és 3,0 $\mu\text{g/kg/hét}$, és még előnyösebben a hozzávetőleg 0,75 $\mu\text{g/kg/hét}$ és 1,5 $\mu\text{g/kg/hét}$ közötti tartományba esik.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, melynek során pegilezett alfa-interferonként pegilezett interferon alfa-2a-t használunk, és a pegilezett interferon alfa-2a be-

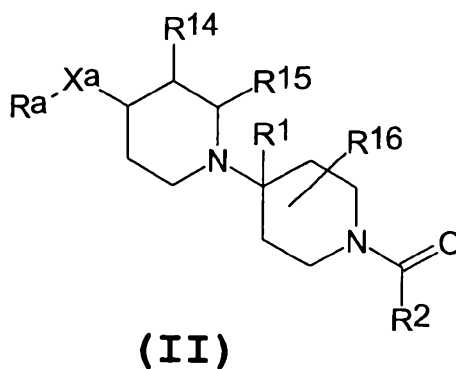
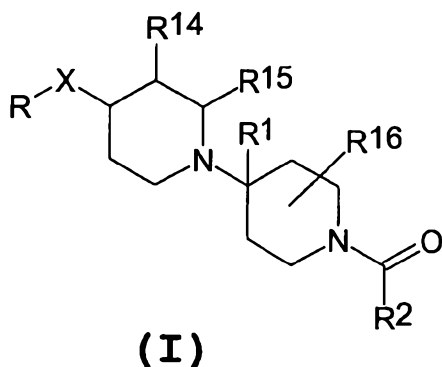
adott mennyisége hozzávetőleg az 50 µg/hét és 500 µg/hét, előnyösen a hozzávetőleg 150 µg/hét és 250 µg/hét, vagy előnyösen a hozzávetőleg 180 µg/hét és 250 µg/hét, és még előnyösebben a hozzávetőleg 150 µg/hét és 180 µg/hét közötti tartományba esik.

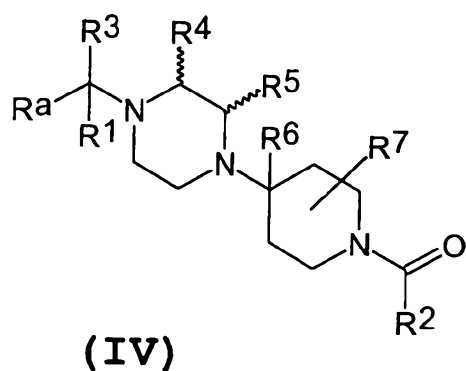
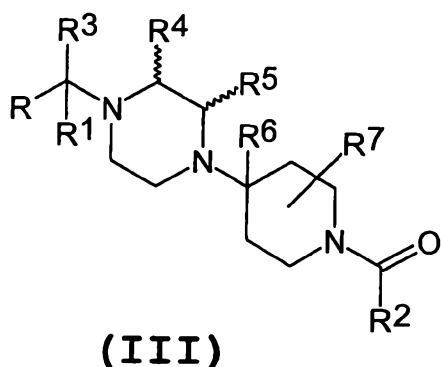
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, melynek során a kezelés további részeként ribavirin, IL-2, IL-12 és pentafuzid legalább egyikét akár magában, akár adott esetben egy anti-HIV-1 terápiás szer terápiásan hatásos mennyiségével együttesen adjuk be.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelyben a páciensek HIV-1 és HCV által együttesen fertőzöttek, és a kezelés további részeként ribavirin terápiásan hatásos mennyiségét és egy anti-HIV-1 terápiás szer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

11. A 9. és 10. igénypontok szerinti alkalmazás, amelyben az anti-HIV-1 terápia a HAART néven ismert kezelési mód.

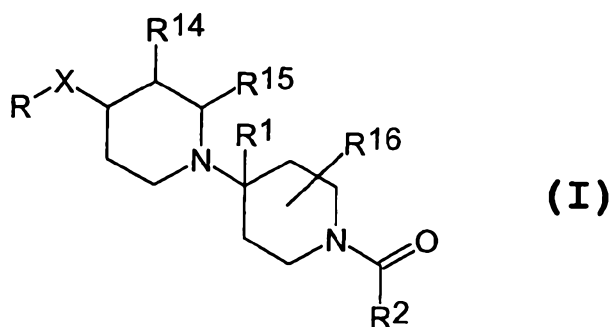
12. Pegilezett alfa-interferon, egy CCR5 antagonist, ribavirin és HAART alkalmazása a HIV-1 és HCV által együttesen fertőzött páciensek kezelésére szolgáló, a HIV-1-RNS- és HCV-RNS-szint csökkentésének igényét kielégítő gyógyszerkészítmény előállítására, amikor is a CCR5 antagonist az





általános képletekkel ábrázolható vegyületek és gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóik közül kerül ki; azaz

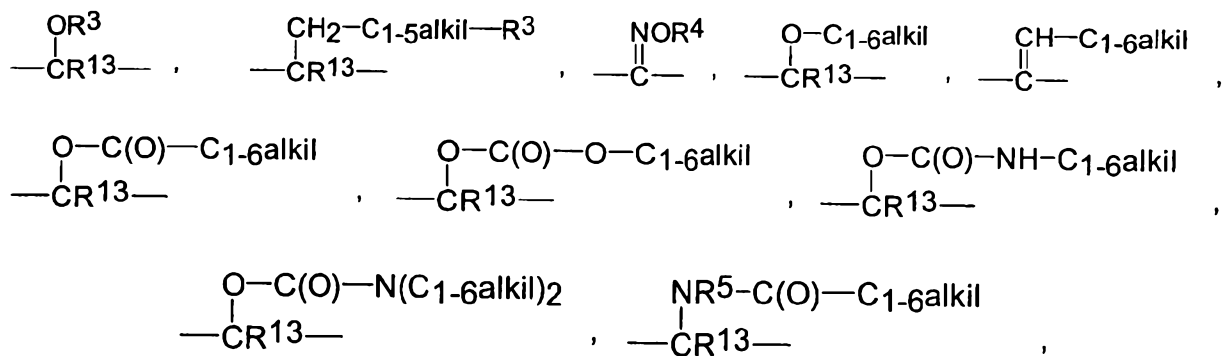
a CCR5 antagonisták egy olyan



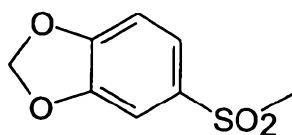
általános képletű vegyület vagy gyógyszerészeti-
leg elfogadható sója, amelynek képletében

X jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű cso-
port, karbonylcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a kö-
vetkező általános képletű csoportok valamelyike:

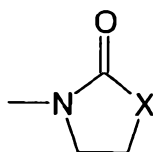
$-N-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,



R^6 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetil)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidi-

nil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{23}$, $-SOR^{23}$ vagy $-SO_2R^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;

R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkokicssoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;

R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

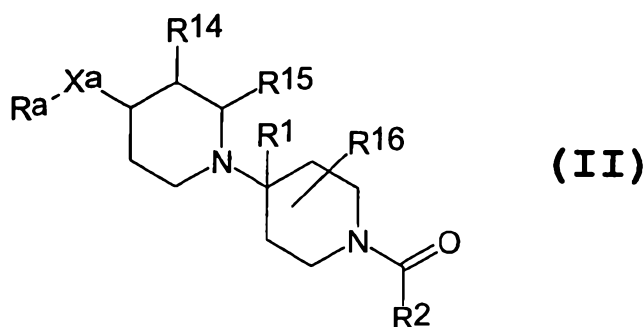
R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkiléncsoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt

képez;

R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy a CCR5 antagonistá egy olyan

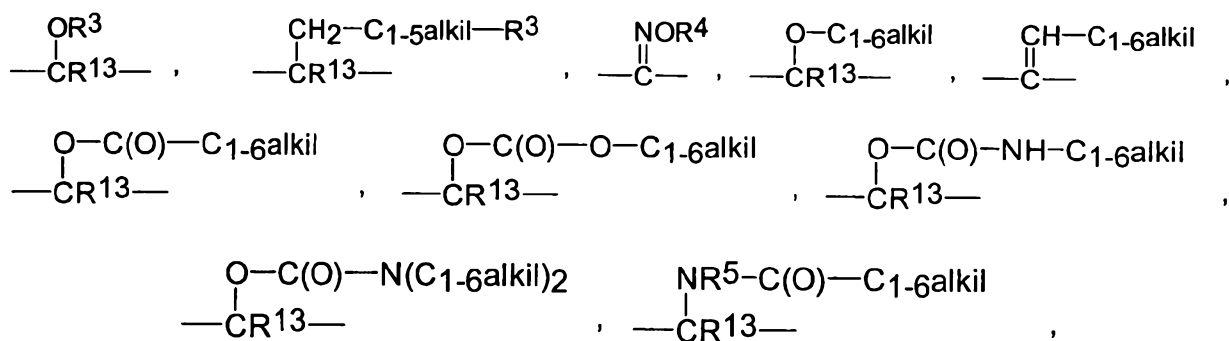


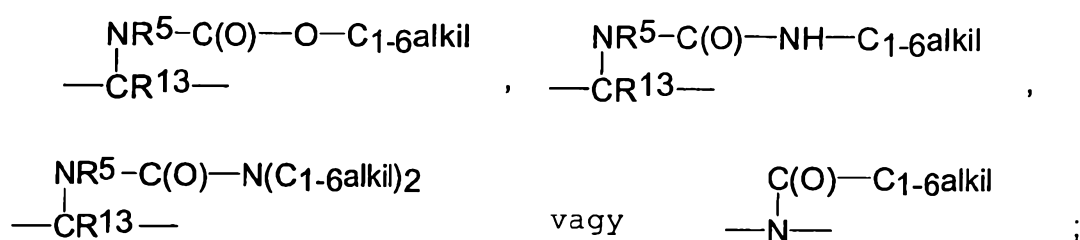
általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek képletében

(1):

X^a jelentése $-C(R^{13})_2-$ vagy $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonilcsoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike:

$-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,

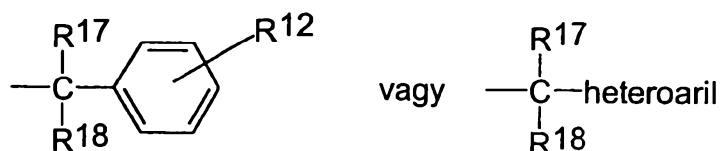




R^a jelentése R^{6a}-fenil-, R^{6a}-piridil-, R^{6a}-tienil- vagy R⁶-naftil- általános képletű csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R² jelentése R⁷, R⁸, R⁹-szubsztituált fenilcsoport, R⁷, R⁸, R⁹-szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R⁷, R⁸, R⁹-szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidből származtatható csoport, R¹⁰, R¹¹-szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



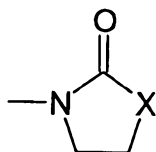
általános képletű csoport;

R³ jelentése R¹⁰-fenil- általános képletű csoport, piridil-, pirimidinil-, pirazinil- vagy tiazolilcsoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos fluor-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R⁵ és R¹¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{6a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{12} -fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroaril-csoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^6 jelentése mindentől függetlenül $-R^{6a}$ általános képletű csoport vagy metil-szulfonil-csoport;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;

R^9 jelentése $-R^7$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{20}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino-

vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-\text{SR}^{23}$, $-\text{SOR}^{23}$ vagy $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;

R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{12} -fenil- általános képletű csoport;

R^{12} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;

R^{13} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

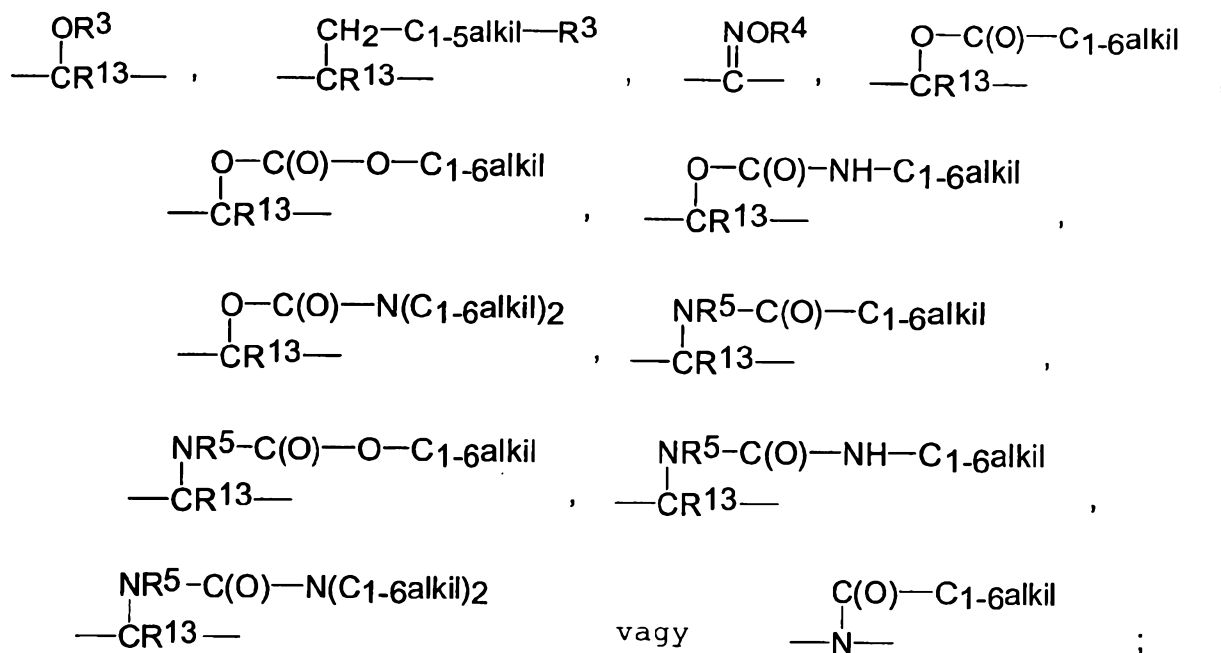
R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{17} és R^{18} együttesen 2-5 szénatomos alkilén-csoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

R^{19} jelentése R^6 -fenil-, R^6 -heteroaril- vagy R^6 -naftil- általános képletű csoport, 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R^{20} , R^{21} és R^{22} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{23} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy
(2):

X^a jelentése $-C(R^{13})(R^{19})-$ általános képletű csoport, karbonil-csoport, oxigénatom, iminocsoport vagy a következő általános képletű csoportok valamelyike: $-N(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$,

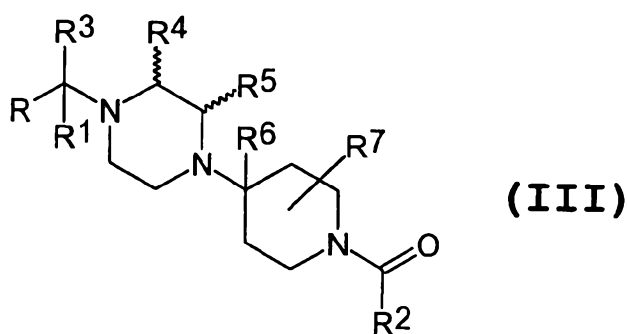


R^a jelentése R^{6b} -fenil-, R^{6b} -piridil- vagy R^{6b} -tienil- általános képletű csoport;

R^{4a} jelentése 1-6 szénatomos fluoro-alkil-, ciklopropil-metil-, 2-hidroxi-etil-, 2-(1-6 szénatomos alkoxi)-etil-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-metil-, karbamoil-metil-, [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil- vagy [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-metil-csoport;

R^{6b} jelentése metil-szulfonil-csoport; és

$R^1, R^2, R^3, R^5, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ és R^{19} jelentése azonos a (II) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal; vagy a CCR5 antagonistá egy olyan

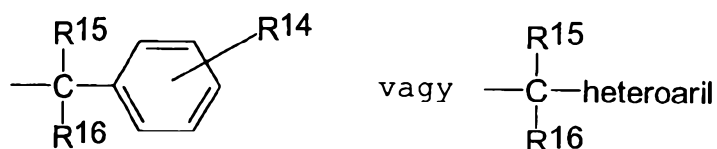


általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

R jelentése R⁸-fenil-, R⁸-piridil-, R⁸-tienil- vagy R⁸-naftil- általános képletű csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R² jelentése R⁹, R¹⁰, R¹¹-szubsztituált fenilcsoport, R⁹, R¹⁰, R¹¹-szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport vagy R⁹, R¹⁰, R¹¹-szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidből származtatható csoport, R¹², R¹³-szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



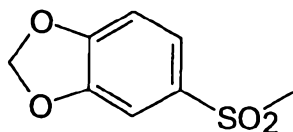
általános képletű csoport;

R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R⁸-fenil-, R⁸-fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁸-naftil-, R⁸-naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R⁸-heteroaril- vagy R⁸-heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

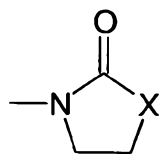
R^4 , R^5 , R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztitúens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, amino-, (trifluor-acetil)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

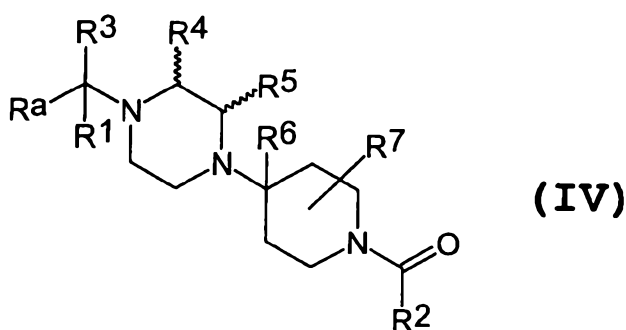
R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;

- R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formil-csoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy $-SO_2R^{20}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;
- R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{14} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{14} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxicssoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
- R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{15} és R^{16} együttesen 2-5 szén-

atomos alkiléncsoportot jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{20} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy a CCR5 antagonistá egy olyan



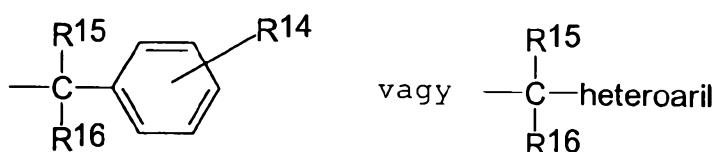
általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, amelynek a képletében

(1):

R^a jelentése R^{8a} -fenil-, R^{8b} -piridil-, R^{8c} -tienil- vagy R^8 -naftil- általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált fenilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6-tagú heteroarilcsoport, R^9, R^{10}, R^{11} -szubsztituált 6 tagú heteroaromás N-oxidből származtatható csoport, R^{12}, R^{13} -szubsztituált 5-tagú heteroarilcsoport, naftil-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



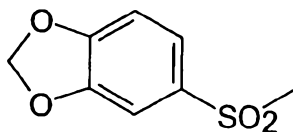
általános képletű csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-10 szénatomos cikloalkil- vagy 3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, R^8 -fenil-, R^8 -fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -naftil-, R^8 -naftil-(1-6 szénatomos alkil)-, R^8 -heteroaril- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport;

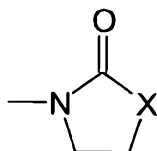
R^4 , R^5 , R^7 és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

R^8 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano-, metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- vagy R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,

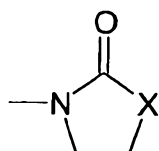


képletű csoport, amino-, (trifluor-acetyl)-amino-, 3-(1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino- vagy (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



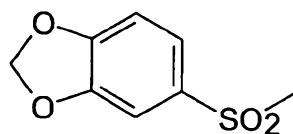
általános képletű csoport, amelyben X oxigénatomot, imino-csoportot vagy $-N(CH_3)-$ képletű csoportot jelent;

R^{8a} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -fenil- általános képletű csoport, (trifluor-acetil)-amino-csoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy

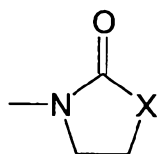


általános képletű csoport, amelyben X a fent megadott jelentésű;

R^{8b} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- vagy halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetyl-, ciano- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport, R^{14} -benzil- általános képletű csoport, 1-(metoxi-imino)-etil- vagy 1-(etoxi-imino)-etil-csoport,



képletű csoport, (trifluor-acetil)-aminocsoport, 5-tagú heteroarilcsoport vagy



általános képletű csoport, amelyben X a fent megadottakat jelenti;

- R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-csoport, halogénatom, $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi-, trifluor-metoxi- vagy trimetil-szilil-csoport;
- R^{11} jelentése $-R^9$ általános képletű csoport, hidrogénatom, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formil-csoport, $-CH=NOR^{17}$ általános képletű csoport, piridil-csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport, 3-(1-6 szénatomos klór-alkil)-ureido-, 3-[3-10 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-, (1-6 szénatomos alkil-karbonil)-amino-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6-szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos ciklo-alkilcsoport, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$ vagy $-SO_2R^{20}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{17}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boranil-csoport;
- R^{12} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy aminocsoport vagy R^{14} -fenil- általános képletű csoport;
- R^{14} jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és trifluor-metil-cso-

port, $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ általános képletű csoport, ciano- és 1-6 szénatomos alkoxicsoport vagy halogénatom közül kerülhetnek ki;
 R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{15} és R^{16} együttesen 2-5 szénatomos alkilénecsoporthoz jelent, és együtt a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

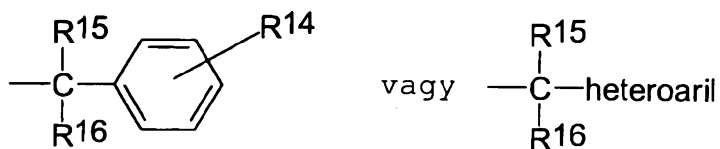
R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R^{20} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy

(2):

R^a jelentése R^b -fenil-, R^b -piridil- vagy R^b -tienil- általános képletű csoport;

R^2 jelentése fluorenil- vagy difenil-metil-csoport,



általános képletű csoport; és

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} és R^{20} jelentése a (IV) általános képlettel kapcsolatban az (1) pont alatt megadottakkal azonos.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás olyan páciensek esetében, akik még soha nem részesültek gyógyszeres kezelésben, vagy korábban már részesültek gyógyszeres kezelésben.

14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyermekkorú páciensek esetében, akik még soha nem részesültek gyógyszeres kezelésben, vagy korábban már részesültek gyógyszeres kezelésben.

15. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amikor is a beadott pegilezett alfa-interferon pegilezett interferon alfa-2a vagy pegilezett interferon alfa-2b.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, melynek során pegilezett alfa-interferonként pegilezett interferon alfa-2b-t használunk, és a pegilezett interferon alfa-2b beadott mennyisége hozzávetőleg a 0,1 µg/kg/hét és 9,0 µg/kg/hét, előnyösen a hozzávetőleg 0,5 µg/kg/hét és 3,0 µg/kg/hét, és még előnyösebben a hozzávetőleg 0,75 µg/kg/hét és 1,5 µg/kg/hét közötti tartományba esik.

17. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, melynek során pegilezett alfa-interferonként pegilezett interferon alfa-2a-t használunk, és a pegilezett interferon alfa-2a beadott mennyisége hozzávetőleg az 50 µg/hét és 500 µg/hét, előnyösen a hozzávetőleg 150 µg/hét és 250 µg/hét, vagy előnyösen a hozzávetőleg 180 µg/hét és 250 µg/hét, és még előnyösebben a hozzávetőleg 150 µg/hét és 180 µg/hét közötti tartományba esik.

18. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, melynek során a betegek gyermekkorúak, és a ribavirin mennyisége naponta és testtömegkilogrammonként hozzávetőleg 8-15 mg, osztott adagokban.

19. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, melynek során a ribavirin mennyisége hozzávetőleg 400-1600 mg/nap, előnyösen 600-1200 mg/nap vagy 800-1200 mg/nap, és különösen előnyösen 1000-1200 mg/nap.

A meghatalmazott:

nap2 nélkül
2002. 09.19
PK

Dr. [Signature]
[Signature]
[Signature]
[Signature]
[Signature]