



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 693 33 575 T2 2005.08.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 643 775 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **693 33 575.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU93/00251**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **93 909 698.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 93/024650**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.05.1993**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **09.12.1993**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.03.1995**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.08.2005**

(51) Int Cl.7: **C12Q 1/02**

C12Q 1/26, A61K 31/122, A61P 43/00

(30) Unionspriorität:

PL264192 28.05.1992 AU

PL264292 28.05.1992 AU

(73) Patentinhaber:

**Centre for Molecular Biology and Medicine,
Richmond, Victoria, AU**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**NAGLEY, Phillip, South Caulfield, AU; LINNANE,
William, Anthony, Canterbury, AU; MARTINUS,
Dennis, Ryan, Armadale, AU; VAILLANT, François,
Sunshine, AU**

(54) Bezeichnung: **QUINONE-DERIVATE ZUR VERBESSERUNG DER ZELLULARE BIOENERGIE**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf die Verwendung von Redoxverbindungen in therapeutischen Zusammensetzungen. Die therapeutischen Zusammensetzungen sind geeignet, um die zelluläre ATP-Produktion zu verstärken, wodurch die Auswirkungen einer reduzierten Bioenergiekapazität, wie sie während des Alterns, bei systemischen oder Gefäßkrankheiten oder in Verbindung mit Chemotherapie vorkommt, zu mildern.

[0002] Zellen, die ihren Bedarf an biologischer Energie (Bioenergie) durch intrazellulär produziertes ATP nicht decken können, werden nichtfunktionell und sterben im Allgemeinen. Die Bioenergieschwelle ist für verschiedene Zelltypen und Gewebe des Körpers verschieden. Zum Beispiel haben das Gehirn, die Skelettmuskulatur und der Herzmuskel einen hohen Sauerstoffbedarf und hängen stark von der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung ab. Andere Gewebe, die einen geringeren Bioenergiebedarf haben, enthalten vergleichsweise wenige Mitochondrien und hängen in stärkerem Ausmaß von der Glycolyse als ATP-Quelle ab.

[0003] Die zwei Grundmechanismen, die für die zelluläre ATP-Produktion verantwortlich sind, sind die cytosolische Glycolyse und die Mitochondrien-Atmung. ATP-Synthese über glycolytische Prozesse beinhaltet die Oxidation von Glucose zu Pyruvat, die mit der Reduktion von NAD^+ zu NADH gekoppelt ist. Damit dieser Stoffwechselweg aufrechterhalten wird, muss die NAD^+ -Zufuhr ständig durch eine Redoxsenke regeneriert werden. In Muskelgewebe kann die Reoxidation von NADH zum Beispiel durch die Umwandlung von Pyruvat zu Lactat durch Lactat-Dehydrogenase erreicht werden. In diesem Fall kann Muskel-Lactat als Redoxsenke für dieses Gewebe angesehen werden. Die ATP-Produktion durch oxidative Phosphorylierung in funktionelle atmenden Mitochondrien ist über die Aktivität des Elektronentransportsystems mit der Reoxidation von NADH integriert. In diesem Fall wird eine Zufuhr von reduzierten Pyridinnucleotiden benötigt. Außer dem durch Glycolyse erzeugten NADH werden weitere Mengen an "Reduktionskraft" (sowohl Pyridin- als auch Flavinnucleotide) durch die Aktivitäten des Tricarbonsäurecyclus sowie die β -Oxidation von Fettsäuren in Mitochondrien erzeugt. Ein weiteres wichtiges Zellsystem, das an der Aufrechterhaltung des zellulären NAD^+/NADH -Redoxgleichgewichts beteiligt ist, ist das Plasmamembran-Oxidoreductase-Enzymsystem (Crane et al., J. Bioenergy Biomember 23, 773–803, 1991). In Fällen, bei denen die Mitochondrien-Elektronentransportkette beeinträchtigt ist (wie bei mitochondrialen Erkrankungen und dem Alterungsprozess), erfolgt vermutlich eine Abnahme der ATP-Produktion und unter bestimmten Bedingungen eine damit einhergehende Anreicherung von NADH . Die Folge einer solchen mitochondrialen Dysfunktion für den Stoffwechsel wäre eine erhöhte Abhängigkeit der Zelle von der cytosolischen Glycolyse zur Erzeugung des ATP, das für die Aufrechterhaltung und das Wachstum der Zellen erforderlich ist, wobei die Glycolyse mit dem Plasmamembran- NADH -Oxidoreductasesystem zusammenwirkt. Ein entscheidendes Merkmal der zellulären Bioenergetik ist daher das Gleichgewicht, das durch die Wechselwirkung des Glycolysewegs, des mitochondrialen Atemsystems und des Plasmamembran-Oxidoreductase-Enzymsystems zwischen den oxidierten und reduzierten Formen dieser Nucleotid-Coenzyme (zum Beispiel das NAD^+/NADH -Verhältnis) aufrechterhalten werden muss.

[0004] Infolge von Mitochondriengiften, die die Funktion der mitochondrialen Atmungskette direkt oder indirekt zerstören, können Zelle unfähig werden, ihre Bioenergieschwelle zu erreichen; bestimmte degenerative Krankheiten, die durch Mutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA) verursacht sind, und das Altern, das zu einer hohen Rate der somatischen Genmutation in der mtDNA führen kann. Das mitochondriale Genom unterliegt einer hohen Mutationsrate, hauptsächlich wegen seiner großen Nähe zur Hauptquelle von zellulären freien Radikalen (der mitochondrialen Elektronentransportkette), und weil dem Mitochondrium-Organell ein effizientes DNA-Reparatursystem fehlt. Das mitochondriale Genom (16569 bp) codiert im Wesentlichen nur Gene, die mit der Energieproduktion zu tun haben. Es enthält die Strukturgene für sieben Proteine des Komplex I der Atmungskette, ein einzelnes Untereinheitsprotein von Komplex III, drei Untereinheiten von Komplex IV und zwei Untereinheiten von ATP-Synthase (Komplex V); der Rest der mitochondrialen DNA codiert für die rRNAs und tRNAs des Organells, die spezifisch für die mitochondriale Proteinsynthese sind. In Anbetracht der geringen Zahl der Spacerbereiche zwischen mitochondrialen Genen von Säugern und Menschen wird eine Mutation der mtDNA fast mit Sicherheit einen funktionell wichtigen Bereich des Genoms betreffen, mit Implikationen einer möglichen Wirkung auf zelluläre Bioenergieprozesse.

[0005] Bei Arbeiten, die zur vorliegenden Erfindung führten, fanden die Erfinder heraus, dass eine Vielzahl von Redoxverbindungen Pyruvat ersetzen kann, um die Zielanforderungen der Erzeugung von cytosolischem NAD^+ zu erreichen. In dieser Arbeit wird eine entscheidende Rolle der Wechselwirkung zwischen der Plasmamembran-Oxidoreductase und der Glycolyse festgestellt, um die Lebensfähigkeit und das Wachstum von mitochondrial geschädigten Zellen, die eine reduzierte Bioenergiekapazität aufweisen, zu ermöglichen. Dieser Zustand ist als "bioenergetische Krankheit" bekannt und ist unter anderem mit dem Altern, systemischen und

Gefäßkrankheiten und manchen Chemotherapien verbunden. Chemotherapie wird zum Beispiel häufig für die Behandlung einer viralen und insbesondere retroviralen Infektion, wie Infektion durch das humane Immunschwächevirus (HIV), verwendet. Eine HIV-Infektion schreitet nach einer anfänglichen Latenzzeit über verschiedene Stadien zunehmender Schwere fort. Das Virus verursacht eine Immunschwäche, indem es eine Teilmenge der humanen T-Lymphocyten (Helfer-T-Zellen), die an der Erzeugung einer Immunantwort beteiligt sind, zerstört. Zidovudin (AZT) ist das Medikament der Wahl bei der Behandlung einer HIV-Infektion.

[0006] Obwohl AZT bei der Behandlung einer HIV-Infektion relativ wirksam ist, kann es nicht als unschädliche Verbindung angesehen werden. AZT, Stoffwechselprodukte davon oder darin enthaltene Verunreinigungen verursachen mehrere Nebenwirkungen, die die langfristige Behandlung mit dem Wirkstoff einschränken. AZT zeigt Cytotoxizität, die sich insbesondere in Muskeln manifestiert und eine Myopathie verursacht. AZT-induzierte Myopathie ist durch Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Erhöhung der Serum-Kreatin-Kinase gekennzeichnet (Lamperth et al., Lab. Inv. 65 (6) 742–730, 1991). HIV kann auch eine Myopathie erzeugen, die ähnlich wie die durch AZT induzierte ist. Die Cytotoxizität von AZT kann zum Teil auf seine Fähigkeit zurückzuführen sein, als Mitochondriengift zu wirken und die Funktion der mitochondrialen Kette zu beeinträchtigen.

[0007] Es besteht daher ein Bedürfnis nach einem Verfahren zur Milderung des Verlusts der zellulären Fähigkeit, ATP zu erzeugen, unabhängig von dem diese verursachenden Mechanismus, wodurch die Wirkungen einer reduzierten Bioenergiekapazität gemildert werden. Die vorliegende Erfindung ist daher besonders gut geeignet, um die Wirkungen von bioenergetischen Erkrankungen zu mildern.

[0008] The Lancet, 1, 1989, 642–5, beschreibt die mögliche Verwendung von Redoxverbindungen im Allgemeinen und insbesondere von Menadion, Ubichinol und Ascorbinsäure in einer Diät, die darauf abzielt, die chemische Energie zu erhöhen, welche für Gewebe verfügbar ist, die unter einer geringen Rate der ATP-Synthese leiden.

[0009] P. A. J., 13, Nr. 247 (C-639), US-A-4,491,594 und EP-A-146742 beschreiben die Verwendung von Ubidecarenon mit einem Antioxidans zur Erhöhung der ATP-Produktion bei Patienten, die unter kongestiver Herzinsuffizienz, Anfällen oder Hautgeschwüren leiden. WO-A-9203052 beschreibt die Verwendung einer Zusammensetzung, die Ascorbinsäure und AZT enthält, zur Behandlung einer HIV-Infektion. WO-A-9217173 beschreibt die Verwendung von Riboflavin in Kombination mit AZT, um die Nebenwirkungen einer AZT-Behandlung zu mildern. EP-A-243849 beschreibt Ubichinone und Flavochinone. Adv. Hum. Genet., 19, 1990, 308–313, beschreibt die Verwendung von Redoxverbindungen, wie Coenzym Q10, bei der Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen, um die Energieversorgung der Gewebe wiederherzustellen.

[0010] In einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Redoxverbindung der unten gezeigten Formel (I) bei der Herstellung eines Medikaments zur Verstärkung der zellulären Bioenergie bei einem Tier in Betracht gezogen, wobei dem Tier in diesem Verfahren die Verbindung und Uridin (einschließlich funktioneller Derivate und/oder Vorstufen davon, wie Orotsäure) sowie gegebenenfalls ein Antioxidans verabreicht werden. Die Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Redoxverbindung der Formel (I) und Uridin oder ein funktionelles Derivat oder eine Vorstufe davon sowie einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünnungsmittel umfassen.

[0011] Die Menge der Redoxverbindung sollte ausreichen, um die Aktivität und/oder Arbeit von einem oder mehreren zellulären Oxidoreductasesystemen (z. B. mitochondrialen Elektronentransportsystemen) in der Tierzelle zu erhöhen oder in anderer Weise zu verstärken. Es kann eine einzelne Redoxverbindung verabreicht werden, oder mehrere Verbindungen können entweder gleichzeitig oder nacheinander gegeben werden. Das Tier ist vorzugsweise ein Säuger, wie ein Mensch, Nutztier (z. B. Pferd, Kuh, Schaf oder Ziege), Laborversuchstier (z. B. Maus, Ratte, Kaninchen oder Meerschweinchen), Haustier (z. B. Katze oder Hund) oder ein gefangenes oder freilebendes Wildtier. Am meisten bevorzugt ist das Tier ein Mensch.

[0012] Der Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft insbesondere die Milderung der Wirkungen einer reduzierten Bioenergiekapazität, wie sie mit dem Altern, systemischen oder Gefäßkrankheiten oder Chemotherapie verbunden ist.

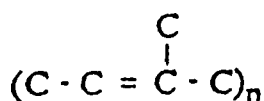
[0013] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Redoxverbindung der Formel I (unten) bei der Herstellung eines Medikaments zur Linderung der cytotoxischen oder anderer nachteiliger Wirkungen der antiviralen Therapie bei einem Tier, bei der ein antiretrovirales Mittel verwendet wird. Gegebenenfalls wird auch ein Antioxidans und/oder Uridin (einschließlich funktioneller Derivate und/oder Vorstufen davon) verabreicht.

[0014] Das "Tier" ist im Allgemeinen wie oben definiert und ist insbesondere ein Mensch. Die Menge der Redoxverbindung ist so groß, wie es erforderlich ist, um die cytotoxischen Nebenwirkungen der antiviralen Therapie zu verhindern, zu reduzieren oder in anderer Weise zu mildern. Vorzugsweise ist die wirksame Menge der Redoxverbindung diejenige Menge, die erforderlich ist, um die Aktivität und/oder Arbeit eines zellulären Oxidoreductase-Systems in der Tierzelle zu erhöhen oder in anderer Weise zu verstärken.

[0015] Zu den antiretroviralen Mitteln gehören eine Reihe von Molekülen und chemischen Verbindungen, die die virale Adsorption, Replikation und/oder andere Stadien im retroviralen Lebenszyklus hemmen können. In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem antiviralen Mittel um AZT oder 3'-Amino-3'-desoxythymidin (AMT). Die cytotoxischen Wirkungen können durch AZT oder AMT direkt oder durch Stoffwechselprodukte davon oder darin enthaltene Kontaminanten verursacht sein.

[0016] Es kann eine sequentielle oder simultane Verabreichung der Redoxverbindung und des antiviralen Mittels verwendet werden. Sequentielle Verabreichung findet statt, wenn beide Verbindungen in beliebiger Reihenfolge nicht in derselben Zusammensetzung gemeinsam verabreicht werden. Zum Beispiel kann die Redoxverbindung oral verabreicht werden, und die antiretrovirale Verbindung kann intravenös verabreicht werden. Alternativ dazu können auch beide Verbindungen auf demselben Weg, aber zu verschiedenen Zeitpunkten mit einem geeigneten Abstand im Bereich von Sekunden, Minuten, Stunden, Tagen oder Wochen verabreicht werden. Sequentielle Verabreichung erstreckt sich auf die einmalige Verabreichung zum Beispiel der Redoxverbindung und die mehrfache Verabreichung der antiretroviralen Verbindung.

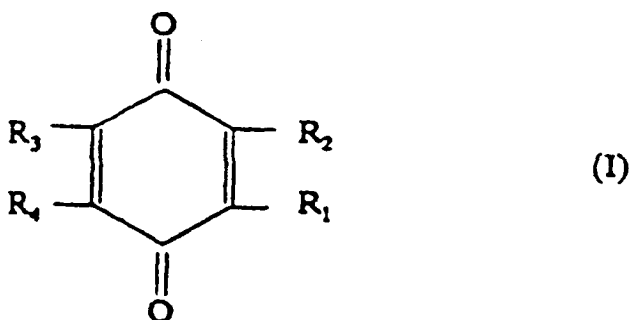
[0017] Die Antioxidantien fangen freie Sauerstoffradikale ab und umfassen unter anderem Vitamin E, Carotinoide, Vitamin C und Verbindungen mit Isoprenoid-Seitenketten, wie Coenzym Q₁₀ und Coenzym Q₆. Eine Isoprenoid-Seitenkette kann dargestellt werden als



wobei n = 1 bis 40, vorzugsweise 1 bis 20 und besonders bevorzugt 1 bis 10 beträgt. In Q₁₀ ist n = 10, und in Q₆ ist n = 6.

[0018] Der hier verwendete Ausdruck "Redoxverbindung" bezieht sich auf eine oder mehrere Verbindungen, die Reduktions- und Oxidationsreaktionen eingehen und zwischen einem reduzierten und einem oxidierten Zustand hin und her wechseln können.

[0019] Geeignete Redoxverbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I):



wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkylthio, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Alkylthio, Amino, C₁-C₆-Halogenalkyl und C₁-C₅-Halogenalkoxy besteht, substituiert sein kann.

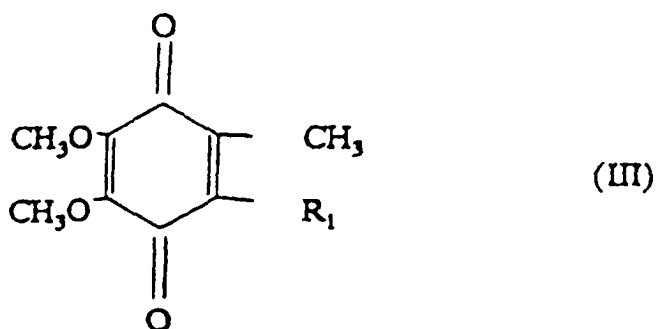
[0020] Vorzugsweise ist R₁



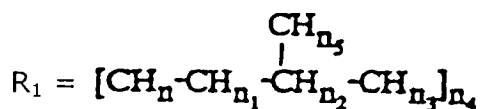
wobei n und n₁ jeweils 1 oder 2 sind, n₂ = 1 ist, n₃ = 1 oder 2 ist und n₄ = 1-40 ist;

wobei R_5 und R_6 gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Alkoxy, C_2 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkylthio, C_1 - C_{10} -Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Liste, die aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Alkylthio, Amino, C_1 - C_6 -Halogenalkyl und C_1 - C_5 -Halogenalkoxy besteht, substituiert sein kann.

[0021] Besonders bevorzugt ist die Redoxverbindung eine Verbindung der Formel (III):

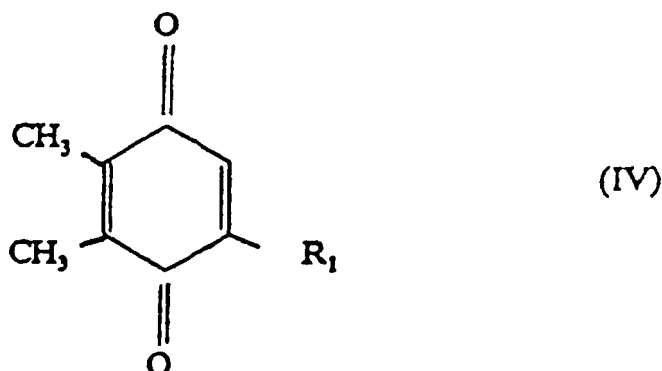


wobei

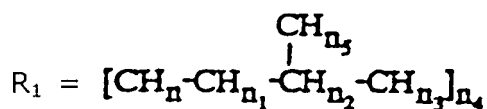


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

[0022] Alternativ dazu ist die Redoxverbindung eine Verbindung der Formel (IV):



wobei



ist und n_1 - n_5 wie oben für Formel (III) definiert sind.

[0023] In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt n_4 in den Verbindungen der Formel (I)-(IV) 0 bis 20, besonders bevorzugt 0 bis 10 und ganz besonders bevorzugt 6 bis 10. In einem am meisten bevorzugten Aspekt ist $n_4 = 10$.

[0024] Ein zweckmäßiger Assay für die Bewertung der Aktivität von Redoxverbindungen bei der Verstärkung der zellulären ATP-Produktion beinhaltet das Inkubieren von in Frage kommenden Verbindungen mit Säugerzellen, die kein ATP über mitochondriale oxidative Phosphorylierung synthetisieren können (zum Beispiel sogenannte "p⁰-Zellen", die produziert werden, indem man Zellen in Gegenwart von Ethidiumbromid kultiviert, M. P. King und G. Attardi, Science 246: 500-503, 1989). Solche Zellen können nur dann ohne mitochondriale Atmungsfunktion wachsen, wenn sie mit Verbindungen inkubiert werden, die die zelluläre ATP-Produktion über nichtmitochondriale Atmungssysteme (wie Glycolyse) verstärken. Alternativ dazu können auch Zellen mit permanent oder temporär beeinträchtigtem Elektronentransport/oxidativer Phosphorylierungsaktivität verwendet werden. Beispiele für eine temporär beeinträchtigte Zelle sind mit AZT behandelte Zellen. Alle solchen Zellen

mit vollständig oder partiell beeinträchtigten mitochondrialen Elektronentransport-/oxidativen Phosphorylierungssystemen werden hier als eine reduzierte Kapazität für die Erzeugung von ATP aufweisend bezeichnet. Gemäß diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren bereitgestellt, um Redoxverbindungen zu bestimmen, die die zelluläre ATP-Produktion verstärken können, wobei dieses Verfahren das Inkubieren von tierischen Zellen (z. B. Säugerzellen), die eine reduzierte Kapazität zum Synthetisieren von ATP über oxidative Phosphorylierung aufweisen, mit zu testenden Verbindungen während einer ausreichenden Zeit und unter ausreichenden Bedingungen, so dass die Zellen relativ zu einer Kontrolle wachsen, wobei die Kontrolle Zellen umfasst, die dormant bleiben oder sterben können, und dann das Auswählen von Verbindungen, die das Wachstum der Zellen fördern, umfasst. Das Tier und die Redoxverbindung sind solche gemäß der obigen Beschreibung. Zusätzlich kann ein Antioxidans und/oder Uridin (einschließlich funktioneller Derivate und/oder Vorstufen davon) zu dem Testsystem gegeben werden.

[0025] Die Menge einer Redoxverbindung, die erforderlich ist, um die gewünschten Wirkungen der Verstärkung des zellulären ATP und/oder der Linderung der Wirkungen von antiretroviralen Mitteln zu erreichen, hängt von mehreren Faktoren und insbesondere von der speziellen Anwendung, der Art der besonderen verwendeten Redoxverbindung, der Verabreichungsweise und dem Zustand des Patienten ab. Im Allgemeinen jedoch, und ohne die vorliegende Erfindung dadurch einzuschränken, wird eine tägliche oder wöchentliche Dosis im Bereich von 100 µg bis 5000 mg oder mehr pro Patient pro Tag in Betracht gezogen. Eine stärker bevorzugte Dosis ist 10 mg bis 300 mg pro Patient pro Tag.

[0026] Die spezielle verabreichte Dosis der Redoxverbindungen hängt von dem behandelten Zustand, dem Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg ab, wie es oben beschrieben ist, beträgt jedoch typischerweise 10 µg bis 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und besonders bevorzugt etwa 100 µg bis 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag und ganz besonders bevorzugt 1 mg bis 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Verabreichungsvorschriften und wirksamen Mengen können variieren, insbesondere wenn gleichzeitig oder nacheinander mit einer antiretroviralen Verbindung verabreicht wird. Zum Beispiel können mehrere Dosen jeden Tag oder jeden zweiten Tag oder wöchentlich oder monatlich gegeben werden. Wenn die Redoxverbindung mit AZT gemischt wird, können 100 µg bis 2000 mg AZT pro Patient pro Tag, zwei Tage, Woche oder Monat erforderlich sein. Eine ähnliche Menge an AZT wird während der sequentiellen Verabreichung mit der Redoxverbindung verwendet. Wenn auch Uridin verabreicht wird, wird im Allgemeinen eine Menge im Bereich von 100 µg bis 2000 mg oder mehr pro Patient pro Tag gegeben.

[0027] Bei der Herstellung eines Medikaments für die Verabreichung von Redoxverbindungen mit oder ohne eine oder mehrere antiretrovirale Verbindungen (z. B. AZT) gemäß dieser Erfindung, das im Folgenden als Zubereitung bezeichnet wird, wird die Redoxverbindung mit oder ohne antiretrovirale Verbindung typischerweise unter anderem mit einem oder mehreren annehmbaren Trägern und/oder Verdünnungsmitteln gemischt. Der Träger muss selbstverständlich in dem Sinne annehmbar sein, dass er mit allen anderen Bestandteilen in der Zubereitung verträglich ist und nicht schädlich für den Patienten sein darf. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein, und er wird vorzugsweise mit einer Verbindung als Dosiseinheit zubereitet, zum Beispiel mit einer Tablette, die 0,5 bis 95 Gew.-% der aktiven Verbindung enthalten kann. In die Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können eine oder mehrere aktive Verbindungen eingebaut werden, und sie können mit Hilfe der wohlbekanntesten Techniken der Pharmazie hergestellt werden, die im Wesentlichen darin bestehen, die Komponenten miteinander zu mischen, gegebenenfalls einschließlich einem oder mehreren Hilfsbestandteilen.

[0028] Die Zubereitungen der Erfindung umfassen solche, die für die orale, rektale, topische, bukkale (z. B. sublinguale), parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) und transdermale Verabreichung geeignet sind, obwohl die am meisten geeignete Route in jedem gegebenen Fall von der Art und Schwere der behandelten Bedingung und von der Art der besonderen aktiven Verbindung, die verwendet wird, abhängt.

[0029] Zubereitungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können in diskreten Einheiten, wie Kapseln, Oblatenkapseln, Bonbons oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge der aktiven Verbindung enthalten, als Pulver oder Granulat, als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nichtwässrigen Flüssigkeit oder als Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion vorliegen. Solche Zubereitungen können mit jedem geeigneten Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, das den Schritt des Verbindens der aktiven Verbindung mit einem geeigneten Träger (der einen oder mehrere Hilfsbestandteile enthalten kann, wie es oben angemerkt wurde) beinhaltet. Im Allgemeinen werden die Zubereitungen der Erfindung hergestellt, indem man die aktive Verbindung gleichmäßig und innig mit einem flüssigen oder feinteiligen festen Träger und/oder Verdünnungsmittel oder beidem mischt und das resultierende Gemisch gegebenenfalls formt. Zum Beispiel kann

eine Tablette hergestellt werden, indem man ein Pulver oder Granulat, das die aktive Verbindung enthält, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsbestandteilen verpresst oder formt.

[0030] Gepresste Tabletten können hergestellt werden, indem man die Verbindung in rieselfähiger Form, wie als Pulver oder Granulat, das gegebenenfalls mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel und/oder Tensid/Dispersionsmittel gemischt wird, in einer geeigneten Maschine verpresst. Geformte Tabletten können hergestellt werden, indem man die gepulverte Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Bindemittel angefeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine formt. Die Tabletten können auch in Tierfutter, wie verschiedene Körner und dergleichen, eingebaut werden oder Bestandteil davon sein.

[0031] Zu den Zubereitungen, die für die bukkale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, gehören Bonbons, die die aktive Verbindung in einem aromatisierten Grundstoff, gewöhnlich Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, umfassen und Pastillen, die die Verbindung in einem inerten Grundstoff, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum, umfassen.

[0032] Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, umfassen zweckmäßigerweise sterile wässrige Präparate der aktiven Verbindungen, wobei die Präparate vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers sind. Die Präparate werden vorzugsweise intravenös verabreicht, obwohl die Verabreichung auch mittels subkutaner, intramuskulärer oder intradermaler Injektion durchgeführt werden kann. Solche Präparate können zweckmäßigerweise hergestellt werden, indem man die Verbindung mit Wasser oder einem Glycinpuffer mischt und die resultierende Lösung steril und mit dem Blut isotonisch macht. Injizierbare Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten im Allgemeinen 0,1 bis 5% (w/v) aktive Verbindung.

[0033] Zubereitungen, die für die rektale Verabreichung geeignet sind, liegen vorzugsweise als Dosiseinheit-Suppositorien vor. Diese können hergestellt werden, indem man die aktive Verbindung mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, zum Beispiel Kakaobutter, mischt und das resultierende Gemisch dann formt.

[0034] Zubereitungen, die für die topische Anwendung auf der Haut geeignet sind, liegen vorzugsweise in Form einer Salbe, Creme, Lotion, Paste, eines Gels, Sprays, Aerosols oder Öls vor. Zu den Trägern, die verwendet werden können, gehören Vaseline, Linolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei- oder mehreren davon. Die aktive Verbindung liegt im Allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-%, zum Beispiel 0,5 bis 2 Gew.-%, vor.

[0035] Zubereitungen, die für die transdermale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Pflaster vorliegen, die während einer längeren Zeit in innigem Kontakt mit der Epidermis des Empfängers bleiben. Solche Pflaster enthalten die aktive Verbindung zweckmäßigerweise als gegebenenfalls gepufferte wässrige Lösung mit einer Konzentration von zum Beispiel 0,1 bis 0,2 M in Bezug auf die aktive Verbindung.

[0036] Zubereitungen, die für die transdermale Verabreichung geeignet sind, können auch durch Iontophorese abgegeben werden (siehe zum Beispiel *Pharmaceutical Research* 3 (6), 318, 1986) und nehmen typischerweise die Form einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung der aktiven Verbindung an. Geeignete Zubereitungen umfassen Citrat- oder Bis/Tris-Puffer (pH 6) oder Ethanol/Wasser und enthalten 0,1 bis 0,2 M Wirkstoff.

[0037] Zusammensetzungen, die für die rektale, topische, bukkale und transdermale Verabreichung geeignet sind, können gemäß Standardzubereitungsverfahren hergestellt werden, wie in der Technik wohlbekannt und zum Beispiel in *Remington's Pharmaceutical Sciences* (14. Auflage, T. E. Hoover et al., Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1970) beschrieben ist.

[0038] Die Erfinder haben gezeigt, dass die nicht in Zellen eindringende Redoxverbindung Hexacyanoferrat(III) verwendet werden kann, um das Wachstum und die Lebensfähigkeit von p^0 -Zellen aufrechtzuerhalten. Die das Wachstum wiederherstellende Wirkung von Hexacyanoferrat(III) wird vermutlich von einer NADH-verknüpften Plasmamembran-Oxidoreductase vermittelt, die eine Plasmamembran-NADH-Oxidase-Aktivität umfassen kann. Die ständige Wiederherstellung von geeigneten intrazellulären NAD^+ -Konzentrationen wird also durch extern wirkendes Hexacyanoferrat(III) erreicht; dies ermöglicht es, dass ATP für das Wachstum der in Bezug auf mitochondriale Atmung inkompetenten p^0 -Zellen durch Glycolyse bereitgestellt wird. Es können auch andere Redoxverbindungen, ob in Zellen eindringend oder nicht, verwendet werden, um die zelluläre ATP-Produktion durch das Plasmamembran-Oxidasesystem sowie andere zelluläre Oxidoreductase-Systeme

zu verstärken.

[0039] Zelluläre Oxidoreductase-Systeme, deren Aktivität in Gegenwart von Redoxverbindungen erhöht werden kann, umfassen das Plasmamembran-Oxidasesystem sowie andere zelluläre Oxidoreductase-Systeme.

[0040] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Linderung der Wirkungen einer bioenergetischen Krankheit, die zum Beispiel durch Alterung, Gefäß- oder systemische Erkrankungen oder als Folge einer Chemotherapie verursacht werden.

[0041] Zu den Krankheiten, die mit der Zerstörung der Funktion der Atmungskette der Mitochondrien verbunden sind, gehören Krankheiten, die aus Mutationen der mtDNA resultieren, wie Leber's Krankheit, vererbliche optische Neuropathie und somatische mtDNA-Mutationen, die zu einer Encephalomyopathie, Milchsäureazidose, schlaganfallähnlichen Episoden, chronischer progressiver externer Ophthalmoplegie, Kearns-Sayre-Syndrom, Pearson-Mark/Bauchspeicheldrüsen-Syndrom und verschiedenen Kardiomyopathien führen können. Weitere Zustände, die mit den Verfahren und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung behandelbar sind, sind Parkinson-Krankheit und andere neuromuskuläre Krankheiten sowie Alzheimer-Krankheit. Zu den Gefäß- und systemischen Erkrankungen gehören auch Herzerkrankungen, wie Herzversagen, Schlaganfälle und Diabetes Typ II. Die Redoxverbindungen der vorliegenden Erfindung können die mutmaßlichen Mitochondriengift-Wirkungen einiger antiretroviraler Mittel, wie AZT, lindern.

[0042] In Medikamenten für die Behandlung von HIV-Infektionen, die ein antiretrovirales Mittel und eine Redoxverbindung gegebenenfalls in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder Verdünnungsmittel umfassen, handelt es sich bei dem antiretroviralen Mittel vorzugsweise um AZT. Ein Antioxidans und/oder Uridin können ebenfalls erforderlich sein.

[0043] Die Redoxverbindung und zum Beispiel AZT werden typischerweise mit einem annehmbaren Träger und/oder Verdünnungsmittel gemischt. Der Träger und/oder das Verdünnungsmittel müssen in dem Sinne annehmbar sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen in der Zubereitung verträglich sind und nicht schädlich für den Patienten sein dürfen. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein, und er wird vorzugsweise mit einer Verbindung als Dosiseneinheit zubereitet, zum Beispiel mit einer Tablette, die 0,5 bis 95 Gew.-% der aktiven Verbindung enthalten kann.

[0044] Bei der Linderung der cytotoxischen Wirkungen von AZT kann einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge an AZT und einer Redoxverbindung verabreicht werden. Vorzugsweise werden das AZT und die Redoxverbindung einem Patienten für die Behandlung einer HIV-Infektion verabreicht.

[0045] AZT und eine Redoxverbindung können einem Patienten entweder (a) gleichzeitig (gegebenenfalls durch Zubereiten der beiden Komponenten zusammen in einem gemeinsamen Träger) oder (b) zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf eines gewöhnlichen Behandlungsplans verabreicht werden. Im letzteren Fall werden die beiden Verbindungen zeitlich ausreichend nahe beieinander verabreicht, um die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen zu erreichen.

[0046] Wenn AZT und eine Redoxverbindung in Form einer einzigen Zusammensetzung verabreicht werden, können Zubereitungen hergestellt werden, die für die orale, rektale, topische, bukkale, parenterale und transdermale Verabreichung geeignet sind, wie es bereits beschrieben wurde.

[0047] AZT kann in einer Weise und in einer Menge verabreicht werden, wie es herkömmlicherweise praktiziert wird. Vorzugsweise umfasst eine wirksame Menge an AZT eine tägliche Dosis von 250 bis 7000 mg oder mehr, besonders bevorzugt 500 bis 1000 mg pro Tag. Eine wirksame Menge einer Redoxverbindung kann 100 µg bis 1000 mg oder mehr pro Tag, vorzugsweise 1 mg bis 500 mg pro Tag, umfassen. Man sollte sich darüber im Klaren sein, dass die einem Patienten verabreichte Menge an AZT oder einer Redoxverbindung keine Einschränkung dieser Erfindung darstellt, sondern das Verfahren dieser Erfindung beinhaltet die Verabreichung einer Menge an AZT, die therapeutisch wirksam ist, an einen Patienten, der zum Beispiel unter einer HIV-Infektion leidet, als Bestandteil des Gesamtbehandlungsplans bei der Kontrolle der HIV-Infektion und einer Menge einer Redoxverbindung, die die cytotoxischen Wirkungen von AZT, Stoffwechselprodukten davon (wie AMT) oder darin enthaltenen Verunreinigungen wirksam lindert.

[0048] Da herkömmliche Behandlungen mit AZT tägliche Dosen von AZT über einen längeren Zeitraum beinhalten, beinhalten die Verfahren der vorliegenden Erfindung auch die langfristige tägliche Verabreichung (wie

1 bis 12 Monate oder länger) einer wirksamen Menge an AZT und einer therapeutisch wirksamen Menge einer Redoxverbindung.

[0049] AZT ist ein Mitochondriengift, das das Oxidations-/Phosphorylierungs-System und die Aktivität von Komplex I, III und IV der mitochondrialen Atmungskette beeinträchtigt, indem es die gamma-DNA-Polymerase der mitochondrialen Matrix hemmt und dadurch Mitochondrien effektiv an Genprodukten des mitochondrialen Genoms abreichert. AZT (sowie Verunreinigungen und Stoffwechselprodukte davon) beeinflusst die Fähigkeit von Zellen, ATP zu erzeugen, was zu einer Dysfunktion der Zellen und auch zum Zelltod führt.

[0050] Der oder die genauen Mechanismen, mit denen Redoxverbindungen die cytotoxischen Wirkungen von AZT (oder von Verunreinigungen oder Stoffwechselprodukten davon) lindert, sind ungewiss. Ohne sich auf irgendeine besondere Theorie oder Wirkungsweise festlegen zu wollen, glauben die Erfinder, dass Redoxverbindungen möglicherweise die cytotoxischen Wirkungen von AZT aus einem oder mehreren der folgenden Gründe lindern: (a) Erhöhung der Aktivität der Plasmamembran und anderer zellulärer Oxidasesysteme zur Produktion von NAD^+ (aus NADH); NAD^+ kann dann die Glycolyse innerhalb von Zellen zur Produktion von ATP antreiben; (b) Redoxverbindungen wie Coenzym Q10 können den Elektronentransport und die oxidative Phosphorylierung innerhalb von Mitochondrien unterstützen und so die ATP-Produktion erleichtern.

[0051] Bei der Linderung der Wirkungen von Mitochondriengiften (wie AZT, Nucleosid-Wirkstoffen, Antitumorverbindungen, antibakteriellen und antiviralen Verbindungen und dergleichen) kann einem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Redoxverbindung verabreicht werden, wie es hier beschrieben ist. Die Redoxverbindung kann in Verbindung mit dem Mitochondriengift verabreicht werden, wenn das Mitochondriengift einen therapeutischen Nutzen besitzt.

[0052] Dieser Aspekt der vorliegenden Erfindung wird im Folgenden unter Bezugnahme auf in-vitro-Experimente beschrieben, bei denen die Wirkung von AZT auf das Wachstum von humanen Zellen in Kultur untersucht wird. Dieses Modell liefert einen direkten Einblick in die Zelltoxizität von AZT, die sich in vivo auf der Ebene der Gewebe und Organe wiederholen wird, welche selbstverständlich aus einzelnen Zellen bestehen.

[0053] Bei der Behandlung von männlicher Unfruchtbarkeit können eine oder mehrere Redoxverbindungen der Formel (I) mit Uridin (sowie funktionellen Derivaten oder Vorstufen davon) und gegebenenfalls einem Antioxidans verwendet werden. Häufig resultiert männliche Unfruchtbarkeit aus einer geringen oder reduzierten Beweglichkeit von Spermien. Eine solche geringe oder reduzierte Beweglichkeit kann aus einem Abfall der Bioenergiekapazität resultieren. Durch Behandlung eines männlichen Patienten können dementsprechend die Wirkungen des Bioenergiemangels gelindert werden, was eine Erhöhung der Spermienbeweglichkeit ermöglicht.

[0054] Die vorliegende Erfindung wird weiterhin unter Bezugnahme auf die folgenden nichteinschränkenden Figuren und Beispiele beschrieben.

Figuren

[0055] **Fig. 1** ist eine graphische Darstellung, die die Rettung von humanen ρ^0 -Zellen unter Verwendung von Redoxverbindungen zeigt. Die Gesamtzahl der lebensfähigen Zellen ($\times 10^5$) ist gegen die Tage in Kultur aufgetragen. (a) ρ^0 -Zellen wurden mit Nährmedium (\bullet) sowie Nährmedium in Gegenwart von Pyruvat (\blacktriangle), Hexacyanoferrat(III) (\blacksquare) und Dieisen(III)transferrin (\circ) inkubiert; (b) ρ^0 -Zellen wurden mit Nährmedium (\bullet), Q_{10} (\blacktriangle), Q_{10c} (\blacktriangledown), Q_{6c} (\blacksquare), Q_{4c} (\square) und Q_{3c} (\circ) sowie Q_6 (\circ) inkubiert.

[0056] **Fig. 2** ist eine graphische Darstellung, die die Wirkung von AZT auf das Wachstum von humanen Namalwa-Zellen zeigt. Die Zellzahl pro ml ($\times 10^5$) ist gegen die Tage in Kultur aufgetragen. Die Zellen wurden in Abwesenheit von AZT (\bullet Kontrolle) sowie in Anwesenheit von 10 $\mu\text{g/ml}$ AZT (\blacktriangle), 100 $\mu\text{g/ml}$ AZT (\blacktriangledown) und 500 $\mu\text{g/ml}$ AZT (\blacktriangledown) inkubiert.

[0057] **Fig. 3** ist eine graphische Darstellung, die die Wirkung von AMT auf das Wachstum von humanen Namalwa-Zellen zeigt. Die Zellzahl pro ml ($\times 10^5$) ist gegen die Tage in Kultur aufgetragen. Die Zellen wurden in Abwesenheit von AMT (\bullet Kontrolle) sowie in Anwesenheit von 1 $\mu\text{g/ml}$ AMT (\blacktriangle), 10 $\mu\text{g/ml}$ AMT (\blacktriangledown) und 100 $\mu\text{g/ml}$ AMT (\blacktriangledown) inkubiert.

[0058] **Fig. 4** ist eine graphische Darstellung, die die Q_{10} -Redox-Rettung von in Gegenwart von AZT gezüchteten humanen Namalwa-Zellen zeigt. Die Zellzahl pro ml ($\times 10^5$) ist gegen die Tage in Kultur aufgetragen. Die

Zellen wurden in Abwesenheit von AZT (• Kontrolle) sowie in Anwesenheit von 100 µg/ml AZT und 10 µg/ml Q_{10} (◻) sowie 100 µg/ml AZT (◼) inkubiert.

[0059] Fig. 5 ist eine graphische Darstellung, die die Q_{10} -Redox-Rettung von in Gegenwart von AMT gezüchteten humanen Namalwa-Zellen zeigt. Die Zellzahl pro ml ($\times 10^5$) ist gegen die Tage in Kultur aufgetragen. Die Zellen wurden in Abwesenheit von AMT (• Kontrolle) sowie in Anwesenheit von 100 µg/ml AMT und 10 µg/ml Q_{10} (◻) sowie 10 µg/ml AMT (◼) inkubiert.

[0060] Fig. 6 ist eine graphische Darstellung von mittleren Ermüdungsprofilen eines Schollenmuskels von jungen erwachsenen (durchgezogene Linie, n = 3), gealterten (gestrichelte Linie, n = 10) und gealterten Q_{10} -behandelten (gepunktete Linie, n = 7) Ratten.

Beispiel 1

[0061] Humane Namalwa-Zellen wurden in RPMI-1640 kultiviert, das mit 10 Vol.-% fetalem Kälberserum und Uridin (50 µg/ml) versetzt war. Pyruvat, Hexacyanoferrat(III), Dieisen(III)transferrin und die Coenzyme Q_{10} , Q_{10c} , Q_6 , Q_{6c} , Q_{4c} und Q_{3c} (im Folgenden als " Q_{10} ", " Q_{10c} ", " Q_6 ", " Q_{6c} ", " Q_{4c} " und " Q_{3c} " bezeichnet) wurden bis zu einer Endkonzentration von 1 mM, 100 µM, 10 µg/ml, 12 µM, 10 µM, 10 µM, 5 µM, 10 µM bzw. 10 µM hinzugefügt. Hexacyanoferrat(II), das in Hexacyanoferrat(III) umgewandelt wird, kann ebenfalls verwendet werden.

[0062] ρ^0 -Zellen wurden durch langfristige Behandlung mit Ethidiumbromid gemäß den Verfahren von Desjardins et al., Mol. Cell. Biol., 5, 1163–1169, 1985, und King und Attardi, Science, 246, 500–503, 1989, erhalten.

[0063] Wie in Fig. 1 gezeigt ist, waren in Gegenwart von Nährmedien inkubierte ρ^0 -Zellen nicht lebensfähig und zeigten über 7 Tage in Kultur keine messbare Erhöhung der Zellzahl. In deutlichem Kontrast dazu zeigten ρ^0 -Zellen, die mit den Redoxverbindungen 100 µM Hexacyanoferrat(III) und Q_{10} - Q_{3c} inkubiert worden waren, allesamt über die siebentägige Inkubationszeit ein signifikantes Wachstum von lebensfähigen Zellen als Ergebnis einer Verstärkung der zellulären ATP-Konzentrationen durch die oben genannten Redoxverbindungen.

[0064] Säugerzellen sind für Hexacyanoferrat(III) undurchlässig (Crane et al., B. B. A., 811, 233–264, 1985), und daher ist die das Wachstum wiederherstellende Wirkung von Hexacyanoferrat(III) bei ρ^0 -Zellen wahrscheinlich von einer NADH-verknüpften Plasmamembran-Oxidoreductase vermittelt, die diese Verbindung als effizienten externen Elektronenakzeptor verwendet, um zelluläre NAD^+ -Konzentrationen zu erzeugen. Die ständige Wiederherstellung von geeigneten intrazellulären NAD^+ -Konzentrationen wird also dadurch erreicht, dass Hexacyanoferrat(III) außerhalb der Zelle wirkt, was es ermöglicht, dass ATP für das Wachstum der in Bezug auf mitochondriale Atmung inkompetenten ρ^0 -Zellen durch Glycolyse bereitgestellt wird.

[0065] Die Fähigkeit von Q_{10} , ρ^0 -Zellen unter aeroben Bedingungen wachsen zu lassen, weist darauf hin, dass eine Wirkungsweise von Q_{10} darin bestehen kann, als Elektronenakzeptor für die Plasmamembran-assoziierte NADH-Dehydrogenase oder -Oxidase zu wirken. Da der respiratorische Elektronentransport in ρ^0 -Zellen nicht funktioniert, wirken Q_{10} und Q_{3c} als Redoxsenken und erzeugen (wie Hexacyanoferrat(III)) cytoplasmatisches NAD^+ , da es in dieser Situation nicht als Umleitungsreagens wirken und die beeinträchtigte oxidative Phosphorylierung wiederherstellen kann.

[0066] Modelle für mitochondrial beeinträchtigte Zellen, wie zum Beispiel die ρ^0 -Zellen, sind ein mächtiges Werkzeug, um Zellen zu untersuchen, denen es an Bioenergie mangelt. Die Wiederherstellung/Erhöhung der ATP-Produktion in diesen Zellen zeigt, dass die zelluläre ATP-Produktion bei Tieren in vivo erhöht werden kann. Redoxverbindungen können also bei der Behandlung von Zellen verwendet werden, die nicht in der Lage sind, ihren biologischen Energiebedarf zu decken, und können also bei der Behandlung des Alterns, bei der Linderung der Wirkungen von Mitochondriengiften, die die mitochondriale oxidative Phosphorylierung stören, und bei Krankheitszuständen, die mit einer nicht oder schlecht funktionierenden mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung verbunden sind.

Beispiel 2

[0067] Humane Namalwa-Zellen wurden in RPMI-1640-Wachstumsmedium kultiviert, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist.

[0068] AZT und AMT wurden in verschiedenen Konzentrationen zu den Wachstumsmedien gegeben, und die Zahl der lebensfähigen Zellen wurde durch Trypanblau-Ausschluss-Assay bestimmt.

[0069] [Fig. 2](#) zeigt die Wirkung von AZT auf das Wachstum von Namalwa-Zellen. Kontrollzellen teilten sich in exponentieller Weise, wie man es bei einer Kultur in Nährmedien erwartet. AZT in Konzentrationen von 10 µg/ml, 100 µg/ml und 500 µg/ml reduzierte die Zahl der lebensfähigen Zellen. Bei einer Konzentration von 10 µg/ml nahm die Zellzahl zu, begann aber nach 5 Tagen Kultur ein Plateau zu bilden. Bei einer Konzentration von 100 µg/ml AZT blieb die Zahl der Zellen in Kultur relativ konstant. Bei 500 µg/ml AZT waren nach 5 Tagen Kultur keine lebensfähigen Zellen verblieben, und somit zeigte AZT eine ausgeprägte Cytotoxizität.

[0070] [Fig. 3](#) zeigt die Wirkung der Inkubation von humanen Namalwa-Zellen mit AMT, ein Stoffwechselprodukt von AZT und auch eine mögliche Verunreinigung in AZT-Präparaten. Aus [Fig. 3](#) geht hervor, dass AMT in Konzentrationen von 10 µg/ml und 100 µg/ml gegenüber Zellen in hohem Maße toxisch ist. Durch Vergleich mit den in [Fig. 2](#) dargestellten Daten ist AMT also um wenigstens eine Größenordnung stärker toxisch als AZT.

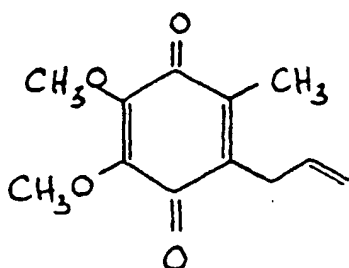
[0071] [Fig. 4](#) zeigt die Linderung der toxischen Wirkung von AZT bei humanen Namalwa-Zellen. Bei einer Konzentration von 100 µg/ml AZT war AZT eindeutig cytotoxisch. Wenn die Zellen mit 10 µg/ml Q_{10} in Kombination mit 100 µg/ml AZT inkubiert wurden, wurde die toxische Wirkung von AZT jedoch gelindert, wobei ein erheblicher Anteil von Zellen als lebensfähig eingestuft wurden, wobei dieses Ergebnis fast äquivalent zu Kontrollzellen ist, die in Abwesenheit von AZT inkubiert wurden.

[0072] Ähnliche Ergebnisse wie in [Fig. 4](#) sind in [Fig. 5](#) gezeigt, wo die Redoxverbindung Q_{10} die cytotoxische Wirkung von AMT auf Namalwa-Zellen lindert. AMT in einer Konzentration von 10 µg/ml ist in hohem Maße cytotoxisch. In Gegenwart von 10 µg/ml Q_{10} werden die cytotoxischen Wirkungen von 10 µg/ml AZT jedoch umgekehrt oder gelindert, so dass sich Namalwa-Zellen teilen und in Kultur lebensfähig bleiben, ähnlich wie Kontrollzellen, die in Abwesenheit von AMT inkubiert werden.

[0073] Beispiele für Redoxverbindungen innerhalb des Umfangs der Formeln (I)–(IV), die gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind in den folgenden Beispielen 3–14 gezeigt.

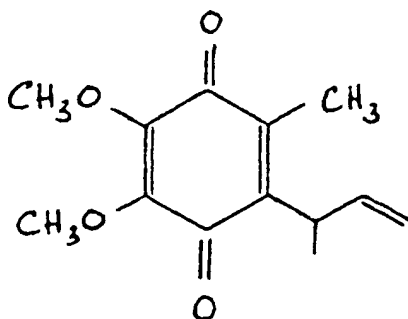
Beispiel 3

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-prop-2'-enyl-1,4-benzochinon

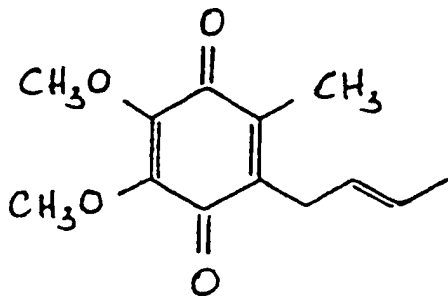


Beispiel 4

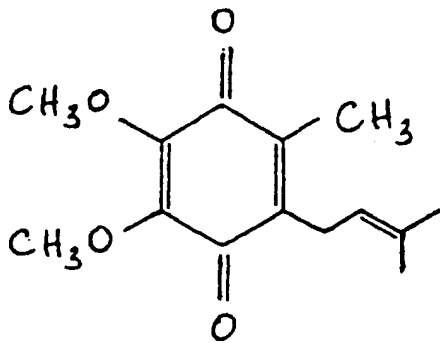
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(1'-methoxyprop-2'-enyl)-1,4-benzochinon



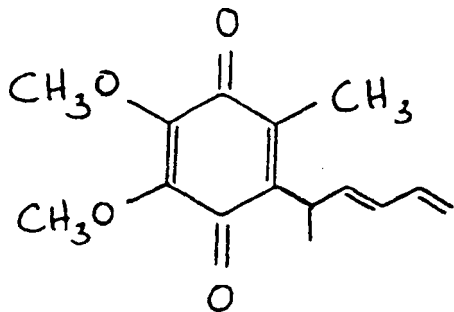
Beispiel 5
6-(E)-Butanolenyl-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon



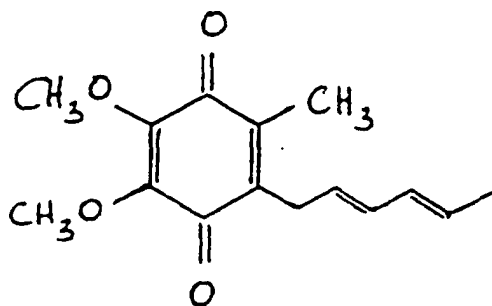
Beispiel 6
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(3'-methylbut-2'-enyl)-1,4-benzochinon



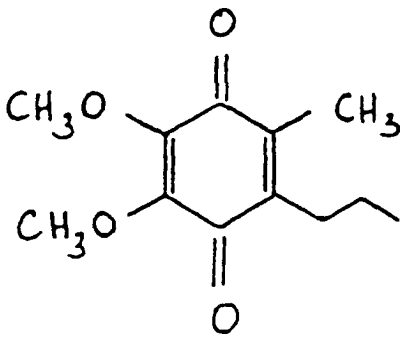
Beispiel 7
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-(2'-(E),4'-(E)-1'-methylpenta-2',4'-dienyl)-1,4-benzochinon



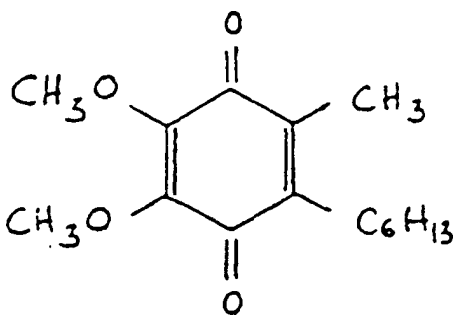
Beispiel 8
2,3-Dimethoxy-6-(2'-(E),4'-(E)-hexa-2',4'-dienyl)-5-methyl-1,4-benzochinon



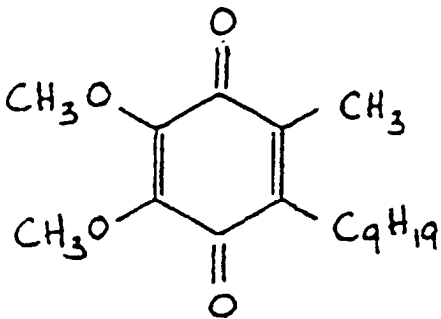
Beispiel 9
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-propyl-1,4-benzochinon



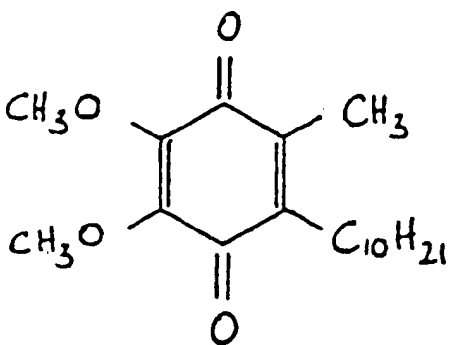
Beispiel 10
2,3-Dimethoxy-6-hexyl-5-methyl-1,4-benzochinon



Beispiel 11
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nonyl-1,4-benzochinon



Beispiel 12
6-Decyl-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon



Beispiel 14

Ubichinon-10

Beispiel 15

[0074] Verbindungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet sind, können in dem folgenden Tiermodell behandelt werden.

[0075] Sprague-Dawley-Ratten in einem Alter von ungefähr 26 Monaten werden verwendet. Experimente werden durchgeführt, wobei man Schollenmuskel unter in-vivo-Bedingungen verwendet. Dieser Muskel wird gewählt, weil er 85–90% Typ-I-Fasern und 10–15% Typ-IIA-Fasern enthält. Typ-I-Fasern sind langsamzuckend mit einer hohen Mitochondriendichte und sind normal resistent gegen Ermüdung, und Typ-IIA-Fasern sind schnellzuckend mit einer relativ hohen Mitochondriendichte und sind ebenfalls ermüdungsresistent. Ein weiterer nützlicher Skelettmuskel ist der mediale Gastrocnemius. Der mediale Gastrocnemius ist wie der Schollenmuskel ein Knöchelstreckmuskel, hat aber eine sehr verschiedene Fasertypzusammensetzung. Er enthält hauptsächlich Fasern vom Typ IIA und IIB (schnellzuckend und ermüdend) und einen kleinen Anteil an Typ-I-Fasern. Der Schollenmuskel liefert daher ein Beispiel für einen sehr ermüdungsresistenten Skelettmuskel, während der mediale Gastrocnemius eher typisch für den größten Teil der Muskeln im Körper ist.

[0076] Sowohl der Schollenmuskel als auch der mediale Gastrocnemius werden bei der anästhetisierten Ratte (4 ml/kg Körpergewicht Urethan in einer 25%igen (w/v) Lösung, frisch hergestellt, i. p.) in vivo untersucht. Der Muskel wird bei intakter Blutversorgung bei einer Temperatur von 35°C über seinen Nerv stimuliert. Die Aufzeichnungsbedingungen sind isometrisch, wobei der Muskel auf optimale Länge eingestellt ist. Die isometrischen kontraktile Grundkennwerte werden bestimmt, und dann wird der Muskel während bis zu 8000 Sekunden jede Sekunde 33 ms lang mit 40 Hz stimuliert (d. h. Tastverhältnis: ein Drittel Sekunde stimuliert, zwei Drittel Ruhe). Die kontraktile Reaktionen und das Elektromyographie-(EMG)-Signal des Muskels werden auf Band aufgezeichnet, und ausgewählte Aufnahmen werden mitlaufend mit einem computergestützten Datenerfassungssystem erfasst.

Beispiel 16

[0077] Um die Verringerung der Ausdauer und funktionellen Kapazität mit dem Alter im Tiermodell zu bestimmen, wird ein Vergleich zwischen Muskeln von jungen erwachsenen Tieren im Alter von sechs Monaten und gealterten Tieren (etwa 26 Monate) vorgenommen.

[0078] Vorläufige Ergebnisse ([Fig. 6](#)) weisen darauf hin, dass nach längerer wiederholter Stimulation (40 Hz, 330 ms jede Sekunde) während über zwei Stunden die vom Schollenmuskel junger erwachsener Ratten entwickelte Kraft schnell auf ungefähr 70% ihrer anfänglichen Stärke abnahm. Dieses Kraftniveau wird dann während der Dauer der Stimulation aufrechterhalten. Bei dem gealterten Tier ist jedoch die anfängliche Abnahme der Kraft viel größer (ungefähr 40% der anfänglichen Kraft), und danach fiel die Kraft weiter ab. Ergebnisse, die von 24 bis 26 Monate alten Ratten erhalten wurden, welche 4 Wochen lang mit täglichen i. p.-Injektionen von Coenzym Q₁₀ behandelt wurden, zeigen, dass Coenzym Q₁₀ zwar nicht in der Lage ist, die anfängliche Kraftabnahme zu verhindern, aber die fortschreitende Abnahme der Kraft erfolgreich verhindern konnte ([Fig. 6](#)). Bei diesem Experiment wird Q₁₀ in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag in Gegenwart des Lösungsmittels/Emulgators HCO-60-Lösungsmittel verabreicht, was der oralen Dosierung entspricht, die menschliche Patienten mit einer mitochondrialen Erkrankung erhalten. Der intraperitoneale Verabreichungsweg wird bevorzugt vor dem oralen Weg verwendet, um zu gewährleisten, dass eine hohe Resorption der Verbindung erreicht wird.

Beispiel 17

[0079] In einem Vorabexperiment haben die Erfinder gezeigt, dass die Verabreichung von AZT durch i. p.-Injektion in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag (was der oralen Dosierung entspricht, die HIV-positiven und AIDS-Patienten gegeben wird) während 4 Wochen die kontraktile Reaktion des Schollenmuskels auf wiederholte Stimulierung fast vollständig beseitigte, obwohl die Tiere normal erschienen und sich ernähren und pflegen konnten. Um die Wirkung der AZT-Behandlung auf die Abnahme der Skelettmuskelleistung weiter zu untersuchen, werden Ratten gleichzeitig mit Coenzym Q₁₀ (2 mg/kg/Tag) und AZT (10 mg/kg/Tag) behandelt. Die Reaktion des Skelettmuskels wird nach 1, 2 bzw. 4 Wochen untersucht. Eine weitere Gruppe von Ratten erhält jeweils 4 Wochen vorher Q₁₀ allein. Die Tiere erhalten auch AZT und HCO-60 (Q₁₀-Träger) während 1, 2 bzw. 4 Wochen und dienen als Kontrollgruppe für die ersten beiden Gruppen.

Beispiel 18

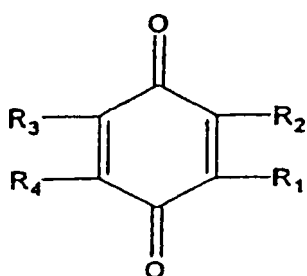
[0080] Es wird in Betracht gezogen, dass die Behandlung von Patienten mit Redoxverbindungen entweder vor oder während der induzierten Ischämie einer Herzoperation die Toleranz des altersschwachen Herzmuskels gegenüber Ischämie und Reperfusion verbessert. Induzierter Stillstand (Kardioplegie) während der Herzoperation bewirkt eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs, der Stoffwechseleffizienz und der Energieversorgung während der Erholungszeit nach der Kardioplegie.

[0081] Es wurde bestimmt, ob eine Behandlung mit Redoxverbindungen entweder vor oder während der induzierten Ischämie die Toleranz des altersschwachen Herzmuskels gegenüber ischämischer Verletzung verbessern könnte. Sie kann bei Rattenherzen, die mit Krebs-Puffer perfundiert werden, am isolierten arbeitenden Harzapparat durchgeführt werden. Wenn eine Schutzwirkung eines bestimmten Agens identifiziert wird, wird dieses Agens dann weiter bei jungen und alten Windhunden getestet, die an der Herz-Lungen-Maschine, wie sie während der Operation am offenen Herzen verwendet wird, mit Blut perfundiert werden.

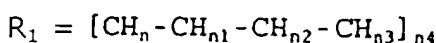
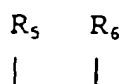
[0082] Menschliches Herzgewebe kann ebenfalls untersucht werden. Eine neuere Entwicklung erlaubt die Präparation von dünnen Herzmuskelstreifen aus der humanen Vorhofwand, den Vorhofbälkchen und den Papillarmuskeln, die für die Bewertung der kontraktile Funktion des Herzmuskels verwendet werden können. Ein Schlüssel zur erfolgreichen Anwendung solcher kleinmaßstabigen Muskelpräparate (Mulieri et al., Circul. Res. 65, 1441–1444, 1989) ist die Verwendung von 2,3-Butandionmonoxim (BDM), das die Herzgewebe während der Dissektion funktionell und strukturell schützt und dadurch die Isolierung von funktionellen humanen Herzmuskelstreifen mit einem Querschnitt von weniger als 1 mm² erlaubt. Diese Streifen können in einem Organbad montiert und dann mit einem Kraftwandler verbunden und elektrisch stimuliert werden, um eine Kontraktion zu induzieren. Diese Streifen können dann unter kontrollierten Bedingungen verschiedenen Belastungen ausgesetzt werden, einschließlich Hypoxie und hohe Arbeitslasten, die durch schnelle elektrische Stimulierung induziert werden. Die Wirksamkeit von Redoxverbindungen mit oder ohne Antioxidantien und/oder Uridin (oder sein Derivat oder seine Vorstufe), die im Organbad enthalten sind, kann an Herzmuskelstreifen, die diesen Belastungen ausgesetzt werden, bewertet werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (III) oder (IV) bei der Herstellung eines Medikaments zur Verstärkung der zellulären Bioenergie bei einem Tier, wobei in diesem Verfahren dem Tier die Verbindung sowie Uridin oder ein funktionelles Derivat oder eine Vorstufe davon verabreicht werden, wobei die Verbindung der Formel (I) die folgende Struktur hat:



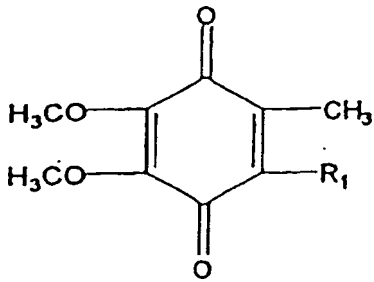
wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkylthio, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Gruppe substituiert sein kann, die aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Alkylthio, Amino, C₁-C₆-Halogenalkyl und C₁-C₅-Halogenalkoxy besteht; oder



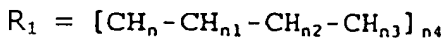
ist, wobei n und n₁ unabhängig entweder 1 oder 2 sind, n₂ = 1 ist, n₃ entweder 1 oder 2 ist und n₄ = 1–40 ist; und wobei R₅ und R₆ gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkylthio, C₁-C₁₀-Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Liste substituiert sein kann, die aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Alkylthio, Amino, C₁-C₆-Halogenalkyl und C₁-C₅-Halogenalkoxy be-

steht;

wobei die Verbindung der Formel (III) die folgende Struktur hat:

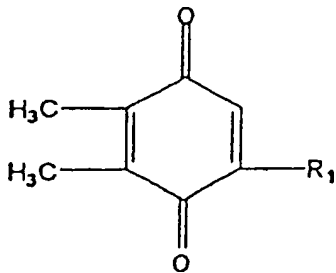


wobei

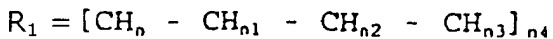


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; und

wobei die Verbindung der Formel (IV) die folgende Struktur hat:



wobei

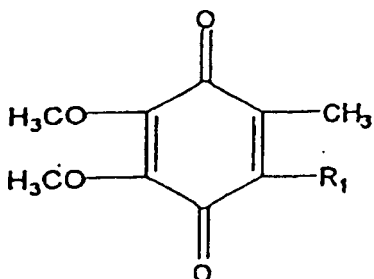


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; wobei die Verbindung in der Lage ist, Hexacyanoferrat(III) bei der Ermöglichung von propagativem aerobem Wachstum von kultivierten ρ^0 -Zellen, die von einem Wirbeltier stammen, in Abwesenheit von Pyruvat zu ersetzen.

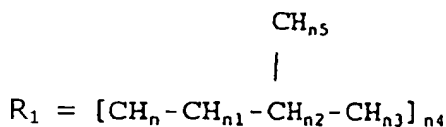
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Tier ein Säuger ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Menschen, einem Nutztier, einem Laborversuchstier, einem Haustier und einem gefangenen oder freilebenden Wildtier besteht.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Tier ein Mensch ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (III) mit der folgenden Struktur ist:

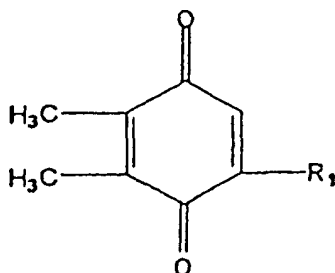


wobei

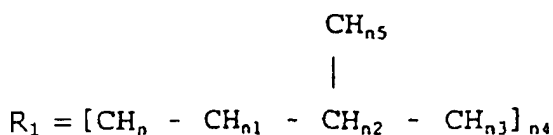


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (IV) mit der folgenden Struktur ist:



wobei



ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die effektive Menge der Verbindung $10 \mu\text{g}$ bis 50mg pro Kilogramm Körpergewicht beträgt.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die effektive Menge der Verbindung $100 \mu\text{g}$ bis 15mg pro Kilogramm Körpergewicht beträgt.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, die weiterhin die Verwendung eines Antioxidans umfasst.

9. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Linderung der Wirkungen einer reduzierten bioenergetischen Kapazität bei Krankheiten, die mit dem Altern zusammenhängen, systemischen oder Gefäßkrankheiten oder bei einer Chemotherapie.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei es sich bei der Krankheit um eine Herzkrankheit, eine neuromuskuläre Krankheit oder Diabetes handelt.

11. Verfahren zur Bestimmung der Verbindungen der Formel (I), (III) oder (IV) gemäß Anspruch 1, die die zelluläre Bioenergie verstärken können, wobei das Verfahren folgendes umfasst: das aerobe Inkubieren von kultivierten ρ^0 -Zellen, die von einem Wirbeltier stammen und die keine Fähigkeit aufweisen, ATP über oxidative Phosphorylierung zu synthetisieren, in Abwesenheit von Pyruvat mit Uridin oder einem funktionellen Derivat oder einer Vorstufe davon und zu testenden Verbindungen während einer Zeit und unter Bedingungen, die ausreichen, damit die Zellen relativ zu einer Kontrolle wachsen, wobei die Kontrolle Zellen umfasst, die dormant bleiben oder sterben können, und dann das Auswählen von Verbindungen, die das Wachstum dieser Zellen fördern.

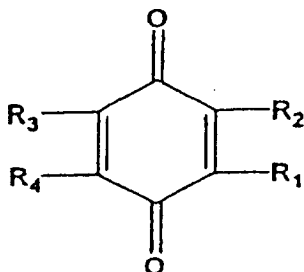
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei die tierischen Zellen aus der Liste ausgewählt sind, die aus menschlichen Zellen, Zellen eines Nutztiers, Zellen eines Laborversuchstiers, Zellen eines Haustiers und Zellen eines gefangenen oder freilebenden Wildtiers besteht.

13. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei die tierischen Zellen menschliche Zellen sind.

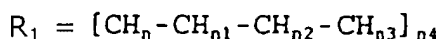
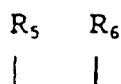
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, wobei die menschlichen Zellen menschliche Namalwa-Zellen sind.

15. Verfahren gemäß Anspruch 11, das weiterhin die Inkubation der tierischen Zellen mit einem Antioxidans umfasst.

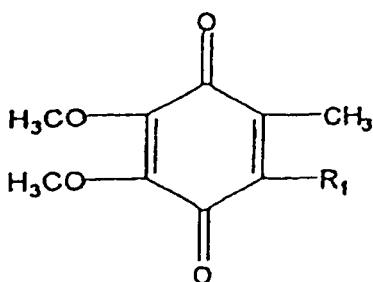
16. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), (III) oder (IV) bei der Herstellung eines Medikaments zur Linderung der cytotoxischen oder anderer nachteiliger Wirkungen der antiviralen Therapie bei einem Tier, bei der ein antiretrovirales Mittel verwendet wird, durch Verabreichung der Verbindung der Formel (I) gleichzeitig mit dem antiretroviralen Mittel oder nacheinander, wobei die Verbindung der Formel (I) die folgende Struktur hat:



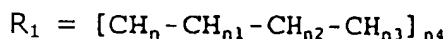
wobei R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Alkoxy, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkylthio, C_1 - C_{10} -Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Gruppe substituiert sein kann, die aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Alkylthio, Amino, C_1 - C_6 -Halogenalkyl und C_1 - C_5 -Halogenalkoxy besteht; oder



ist, wobei n und n_1 unabhängig entweder 1 oder 2 sind, $n_2 = 1$ ist, n_3 entweder 1 oder 2 ist und $n_4 = 1-40$ ist; und wobei R_5 und R_6 gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Alkoxy, C_2 - C_{10} -Alkynyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkylthio, C_1 - C_{10} -Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Liste substituiert sein kann, die aus Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Alkylthio, Amino, C_1 - C_6 -Halogenalkyl und C_1 - C_5 -Halogenalkoxy besteht; wobei die Verbindung der Formel (III) die folgende Struktur hat:

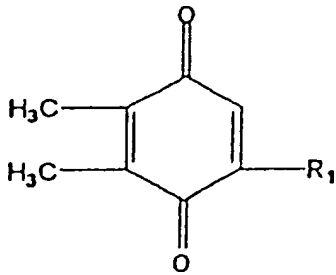


wobei

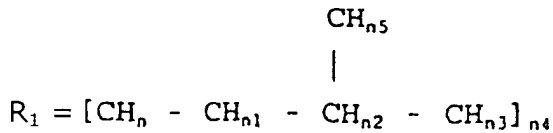


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; und

wobei die Verbindung der Formel (IV) die folgende Struktur hat:



wobei



ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; wobei die Verbindung in der Lage ist, Hexacyanoferrat(III) bei der Ermöglichung von propagativem aerobem Wachstum von kultivierten ρ^0 -Zellen, die von einem Wirbeltier stammen, in Abwesenheit von Pyruvat zu ersetzen.

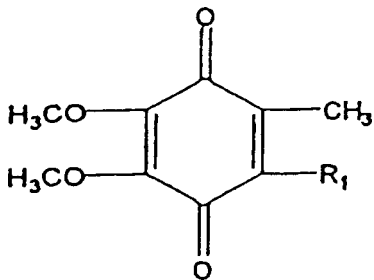
17. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei es sich bei dem antiretroviralen Mittel um AZT handelt.

18. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei das Tier aus der Liste ausgewählt ist, die aus einem Menschen, einem Nutztier, einem Laborversuchstier, einem Haustier und einem gefangenen oder freilebenden Wildtier besteht.

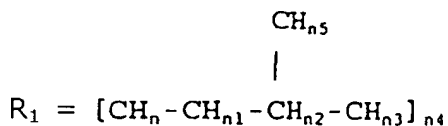
19. Verwendung gemäß Anspruch 18, wobei das Tier ein Mensch ist.

20. Verwendung gemäß Anspruch 16, die weiterhin die sukzessive oder gleichzeitige Verabreichung eines Antioxidans und/oder von Uridin oder einem funktionellen Derivat oder einer Vorstufe davon umfasst.

21. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (III) mit der folgenden Struktur ist:

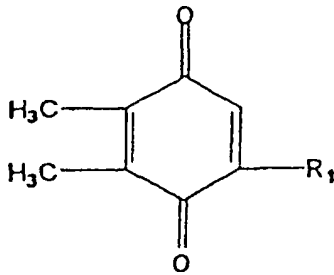


wobei

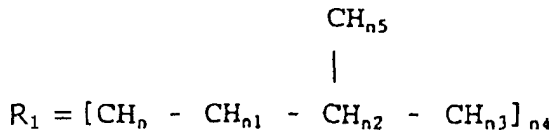


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

22. Verwendung gemäß Anspruch 16, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (IV) mit der folgenden Struktur ist:

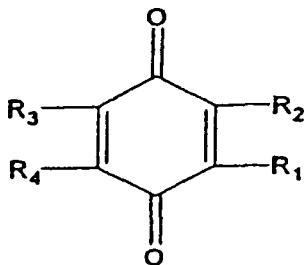


wobei

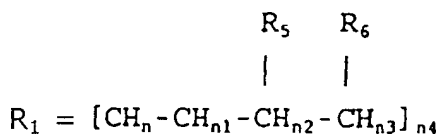


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

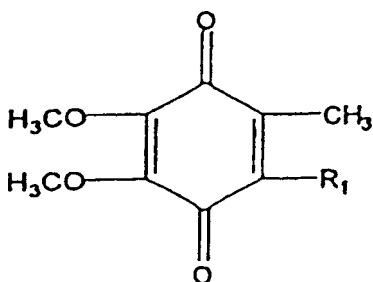
23. Zusammensetzung zur Verstärkung der zellulären Bioenergie bei einem Tier, umfassend Uridin oder ein funktionelles Derivat oder eine Vorstufe davon sowie eine Verbindung der Formel (I), (III) oder (IV), wobei die Verbindung der Formel (I) die folgende Struktur hat:



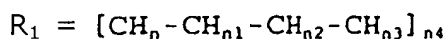
wobei R_1 , R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_1-C_{10} -Alkoxy, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkinyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_1-C_{10} -Alkylthio, C_1-C_{10} -Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Gruppe substituiert sein kann, die aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Alkylthio, Amino, C_1-C_6 -Halogenalkyl und C_1-C_5 -Halogenalkoxy besteht; oder



ist, wobei n und n_1 unabhängig entweder 1 oder 2 sind, $n_2 = 1$ ist, n_3 entweder 1 oder 2 ist und $n_4 = 1-40$ ist; und wobei R_5 und R_6 gleich oder verschieden sein können und jeweils H, C_1-C_{10} -Alkyl, C_1-C_{10} -Alkoxy, C_2-C_{10} -Alkinyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_1-C_{10} -Alkylthio, C_1-C_{10} -Halogenalkyl, Phenyl, Phenoxy oder Thiophenoxy bedeuten, von denen jedes entweder unsubstituiert oder mit einem Substituenten aus der Liste substituiert sein kann, die aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Alkylthio, Amino und C_1-C_6 -Halogenalkyl besteht; wobei die Verbindung der Formel (III) die folgende Struktur hat:

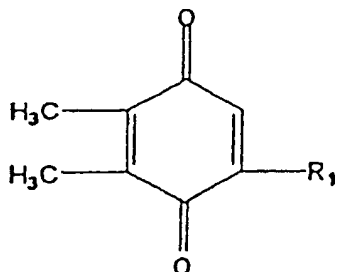


wobei

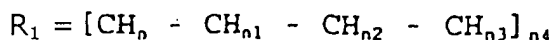


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; und

wobei die Verbindung der Formel (IV) die folgende Struktur hat:



wobei



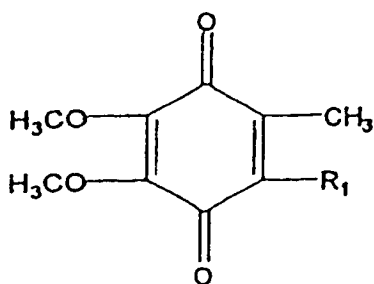
ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist; wobei die Verbindung in der Lage ist, Hexacyanoferrat(III) bei der Ermöglichung von propagativem aerobem Wachstum von kultivierten ρ^0 -Zellen, die von einem Wirbeltier stammen, in Abwesenheit von Pyruvat zu ersetzen;

sowie einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Träger und/oder Verdünnungsmittel.

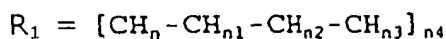
24. Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, die ein antiretrovirales Mittel umfasst.

25. Zusammensetzung gemäß Anspruch 24, wobei es sich bei dem antiretroviralen Mittel um AZT handelt.

26. Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (III) mit der folgenden Struktur ist:

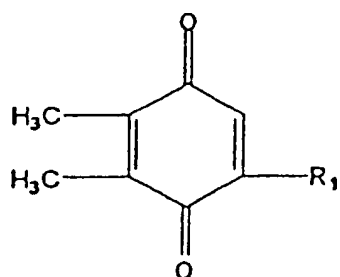


wobei

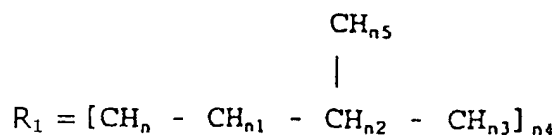


ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

27. Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, wobei die Verbindung eine Verbindung der Formel (IV) mit der folgenden Struktur ist:



wobei



ist, wobei $n = 1$ oder 2 ist, $n_1 = 1$ oder 2 ist, $n_2 = 0$ oder 1 ist, $n_3 = 2$ oder 3 ist, $n_4 = 1-40$ ist und $n_5 = 2$ oder 3 ist.

28. Zusammensetzung gemäß Anspruch 23, die weiterhin ein Antioxidans umfasst.

29. Zusammensetzung gemäß Anspruch 28, wobei es sich bei dem Antioxidans um Vitamin C oder Vitamin E handelt.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG 1A

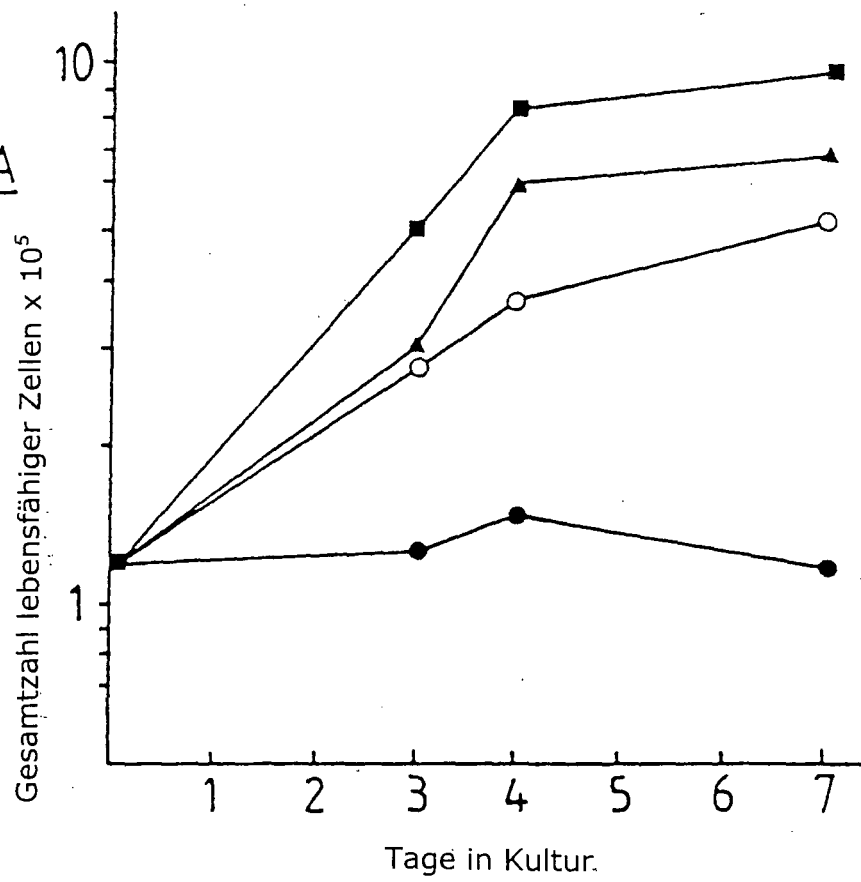


FIG 1B

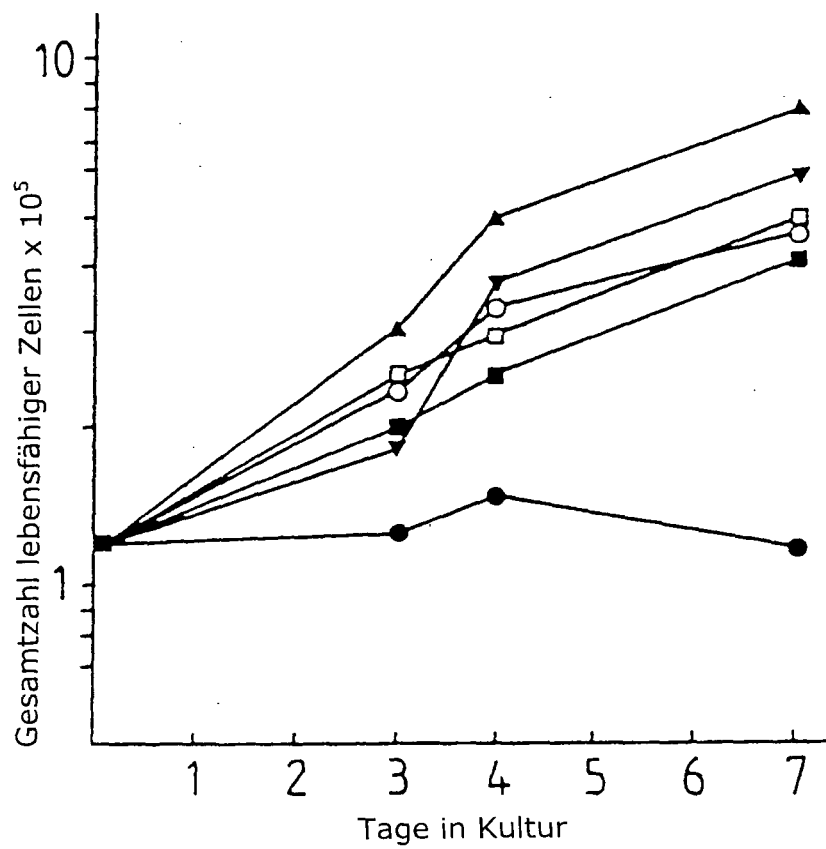


FIG 2

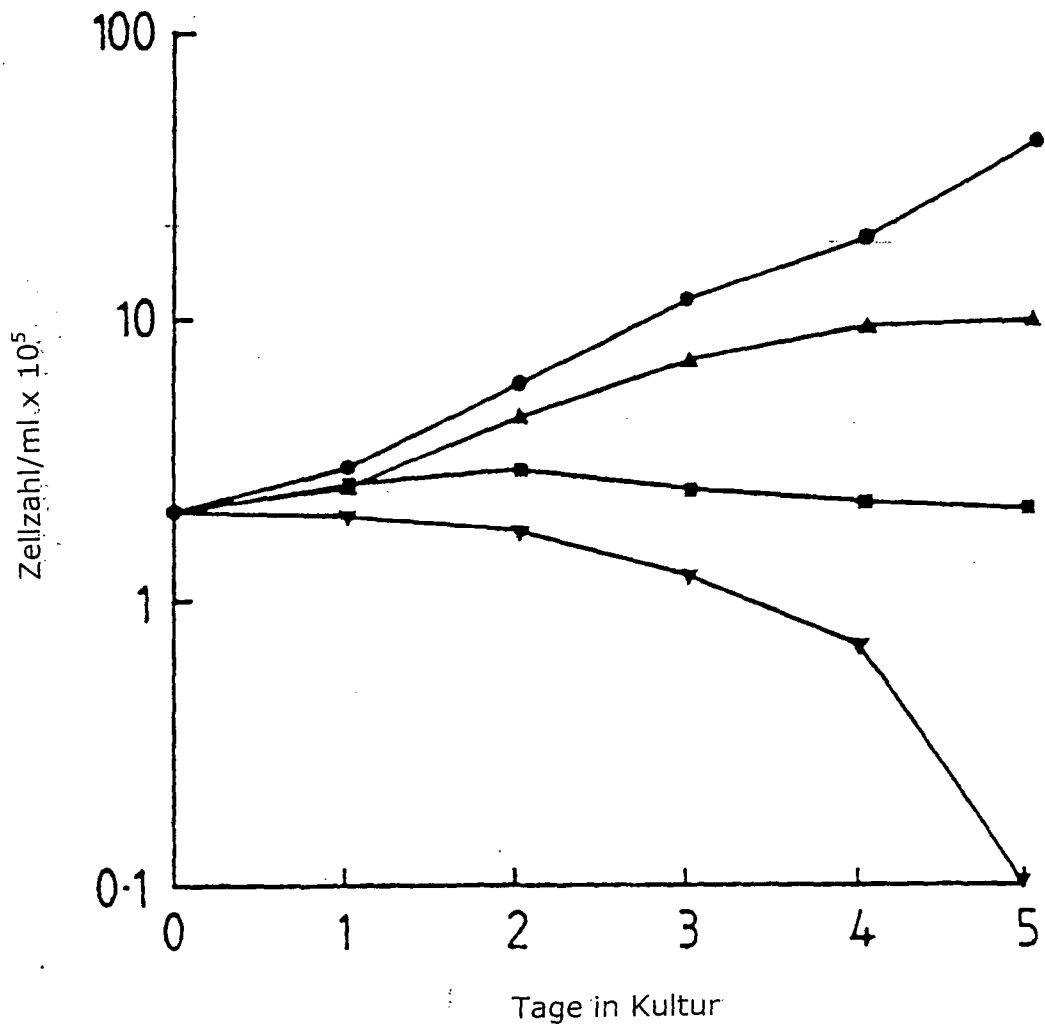


FIG 3

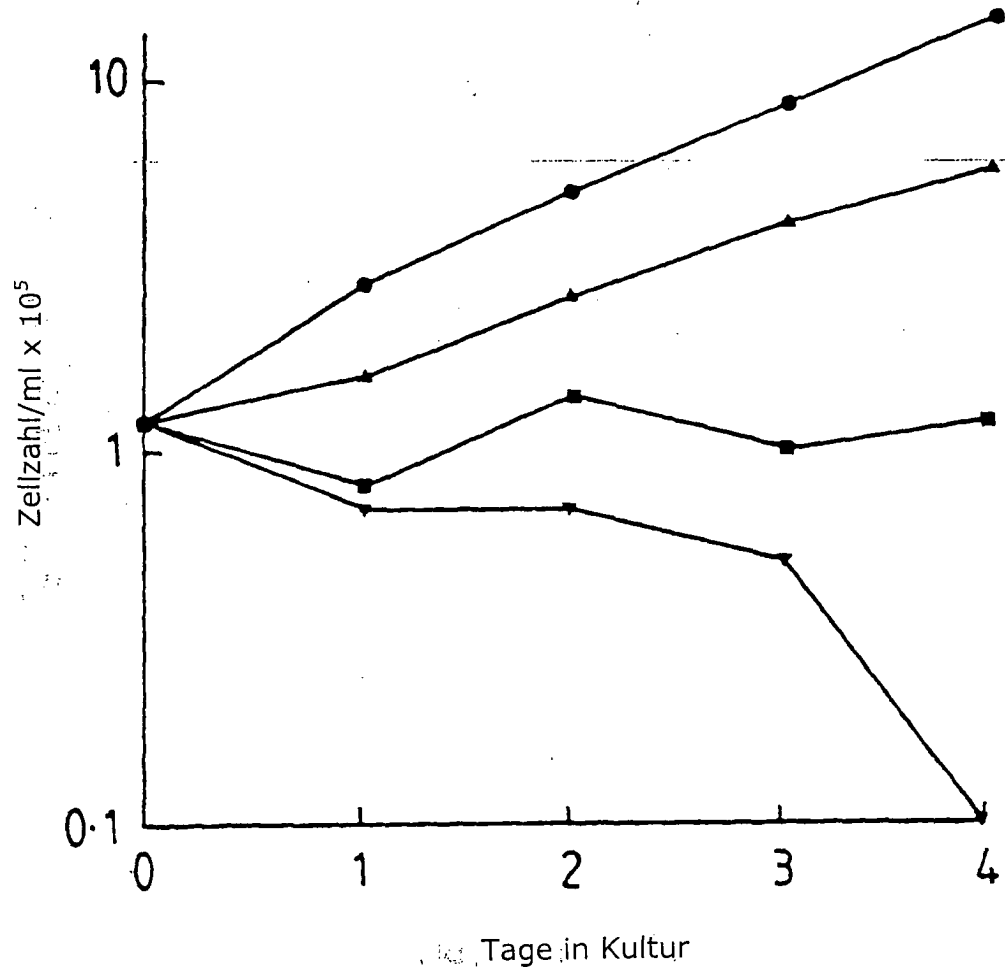


FIG 4

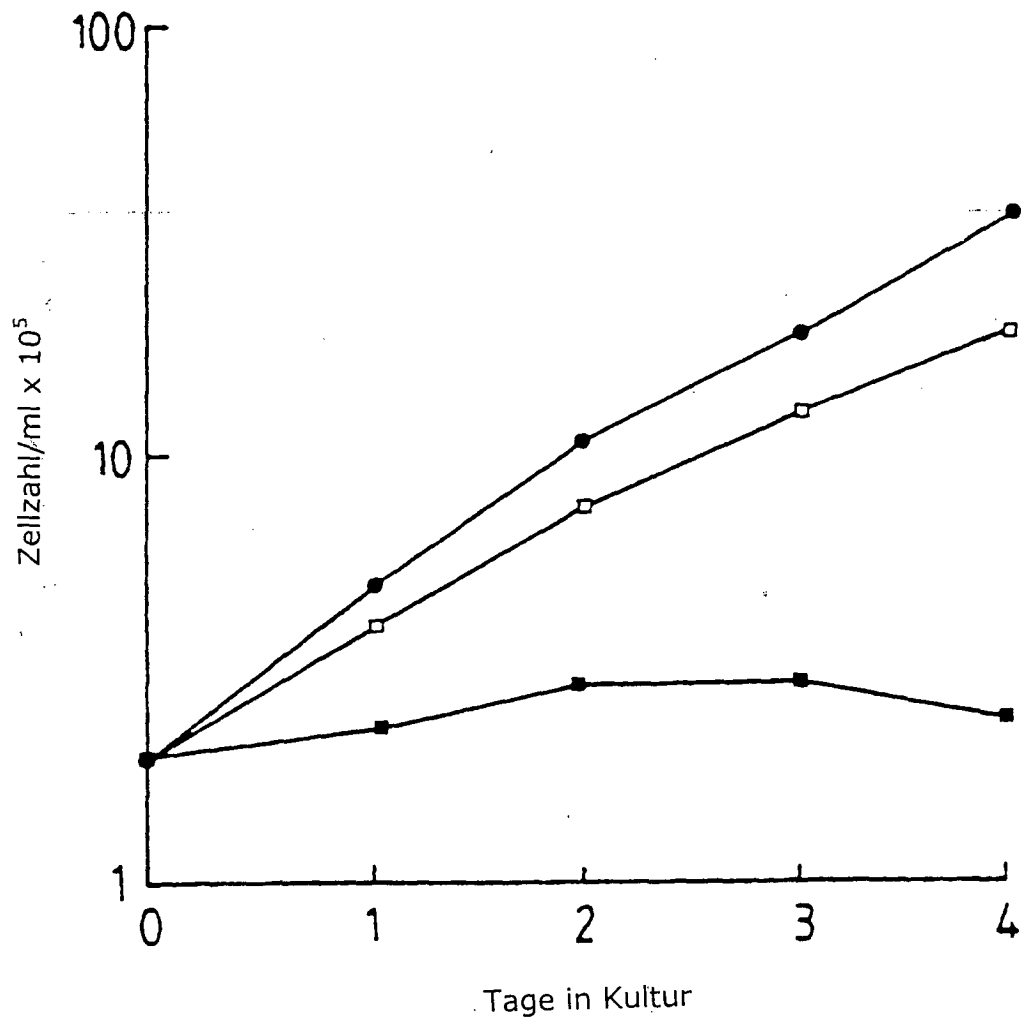


FIG 5

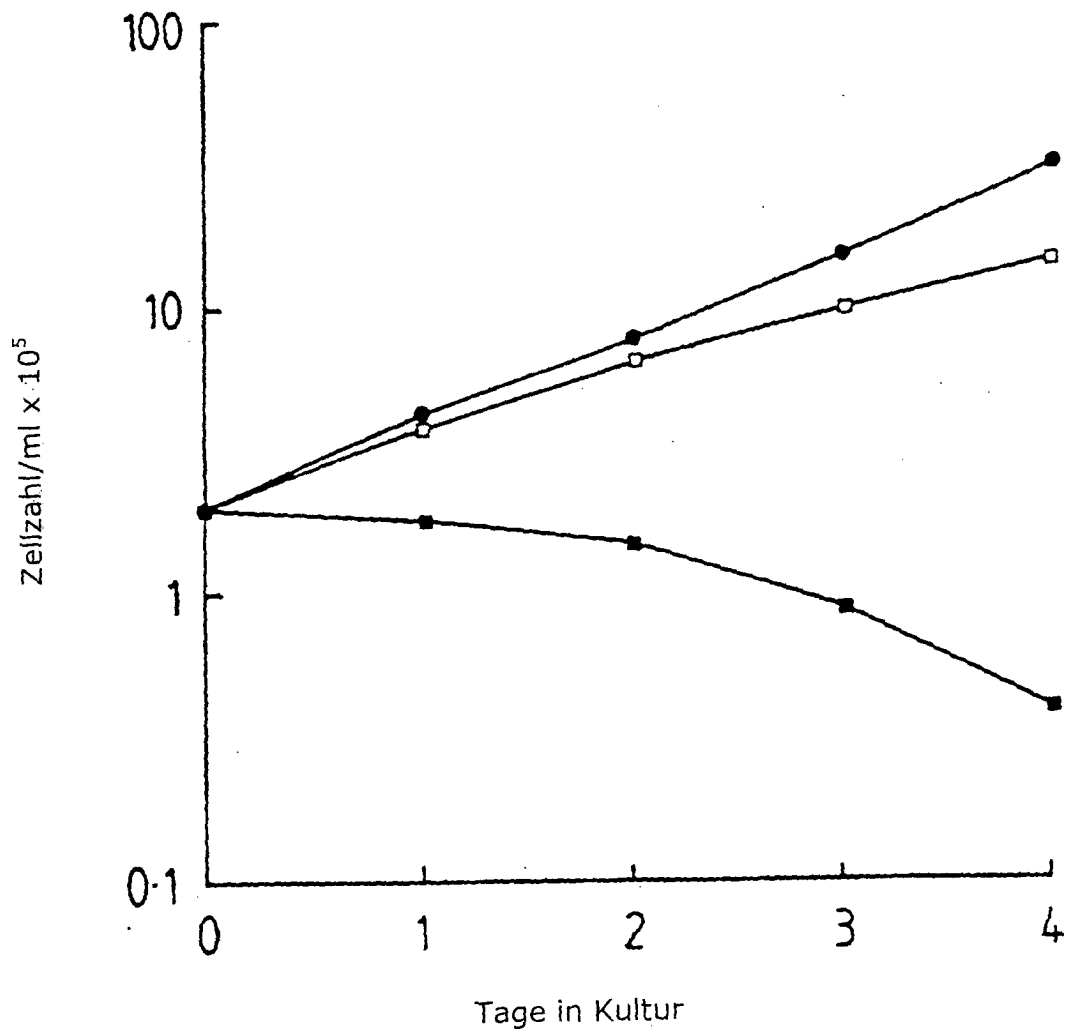


FIG 6

