



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 22 380 T2** 2006.06.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 230 925 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 22 380.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/07676**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 971 704.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/034162**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.08.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **31.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/7072** (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

31567099 **05.11.1999** **JP**

(73) Patentinhaber:

Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HOSHINO, Hiroo, Maebashi-shi, Gunma 371-0027,
JP; KITAZATO, Kenji, Tokushima-shi, Tokushima
770-0003, JP; FUKUSHIMA, Masakazu, Hanno-shi,
Saitama 357-0032, JP**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON EINEM TRIFLURIDIN DERIVAT ALLEIN ODER IN KOMBINATION MIT EINEM THYMIDIN-PHOSPHORYLASE-HEMMER ZUR BEHANDLUNG VON HIV**

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 betrifft eine neue Verwendung von Trifluridin zur Behandlung von HIV.

[0002] Im Jahr 1981 wurde das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) als Erkrankung erkannt, die das menschliche Immunsystem stark schädigt und in vielen Fällen zum Tod des Patienten führt. Seitdem wurden mehr als 40 Millionen Menschen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV) infiziert und etwa 12 Millionen Menschen sind an AIDS gestorben. Im Jahr 1997 wurden etwa 6 Millionen Menschen mit HIV infiziert und etwa 2,3 Millionen Menschen, einschließlich 460000 Kinder, starben an AIDS (J.M. Mann et al., Scientific American, Juli 82, 1998).

[0003] Im Jahr 1985 wurde darüber berichtet, dass ein synthetisches 3'-Desoxynukleosid, 3-Azid-3'-desoxythymidin (AZT), bei der Inhibierung einer HIV-Infektion effektiv ist. Seitdem haben sich auch andere Verbindungen wie z.B. 2',3'-Didesoxyinosin (ddI), 2',3'-Didesoxycytidin (ddC), 3'-Fluor-3'-desoxythymidin (FLT) und 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydrothymidin (d4T) als anti-HIV-Arzneistoffe als wirksam erwiesen.

[0004] Diese anti-HIV-Arzneistoffe weisen jedoch viele Mängel auf. Beispielsweise weisen anti-HIV-Arzneistoffe wie z.B. AZT eine starke Toxizität auf, welche die Menge begrenzt, die klinisch verabreicht werden kann. Daher können die Arzneistoffe manchmal nicht an Patienten verabreicht werden, oder selbst wenn sie verwendet werden können, muss deren Verabreichung häufig bei vielen Patienten gestoppt werden. Darüber hinaus neigen arzneistoffresistente virale Stämme dazu, sich während einer Monotherapie mit solchen anti-HIV-Arzneistoffen schnell zu entwickeln, und es gibt auch eine Kreuzresistenz z.B. zwischen AZT und d4T und zwischen AZT und ddC. Darüber hinaus neigen Patienten dazu, begleitend zu AIDS verschiedene Komplikationen zu entwickeln.

[0005] Trifluridin ist eine Verbindung, die erstmals von Heiderberger et al. (Journal of American Chemical Society, Band 84, 3597 (1962)) synthetisiert worden ist, und von dieser Verbindung ist bekannt, dass sie eine starke Antitumoraktivität in vitro aufweist (Cancer Research, Band 28, 2529 (1968)). Es ist auch bekannt, dass diese Verbindung eine starke antivirale Aktivität gegen das Herpes simplex-Virus und das Vaccinia-Virus aufweist, bei denen es sich um DNA-Viren handelt (Science, Band 145, 585 (1964), Pergamon Press, New York 1990, 1182-1201).

[0006] Von Trifluridin ist jedoch bekannt, dass es durch Thymidinphosphorylase in der Leber, im Dünndarm, usw., schnell zersetzt und inaktiviert wird (Cancer Research, Band 32, 247 (1972); Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, Band 8, 262 (1981) und Band 8, 1548 (1981)). In klinischen Versuchen zeigte Trifluridin unzureichende Antitumoreffekte (Cancer Chemotherapy Report, Band 55, 205 (1971)).

[0007] Suzuki et al. (Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual, Band 38, 101 (1997)) beschreiben ein anti-Tumormittel, das 5-Trifluorthymidin und einen Inhibitor einer Thymidinphosphorylase umfasst. EP A 1 080 726 beschreibt die Verwendung eines Mittels zur Linderung von Nebenwirkungen, die durch die Verwendung eines anti-Tumormittels verursacht werden. EP A 0 763 529 betrifft Uracilderivate mit inhibierenden Effekten auf vom Menschen stammende Thymidinphosphorylase und ein anti-Tumormittel, das diese enthält.

[0008] Die gegenwärtig zugelassene medizinische Anwendung von Trifluridin ist auf ein ophthalmisches Präparat für Herpes-Keratitis beschränkt, die durch eine Herpes simplex-Virusinfektion (HSV-Infektion) verursacht wird, bei dem es sich um eine lokale ophthalmische Behandlung handelt und das folglich frei von einer Zersetzung durch Thymidinphosphorylase ist (The Lancet, Band 21, 1189 (1987); Physicians Desk Reference, 50. Auflage, 1204 (1996); American Journal of Ophthalmology, Band 73, 932 (1972); Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, Band 12, 147 (1996)).

[0009] Bisher war es nicht bekannt, dass Trifluridin zur Behandlung einer HIV-Infektion, bei der es sich um die Ursache von AIDS handelt, geeignet ist.

[0010] Eine Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen anti-HIV-Zusammensetzung.

[0011] Andere Aufgaben und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung.

[0012] Zur Lösung der Probleme des Standes der Technik haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung umfangreiche Forschungen bezüglich synthetischer 2'-Desoxynukleoside im Hinblick auf verschiedene Aspekte

durchgeführt und gefunden, dass Trifluridin und Derivate davon eine starke anti-HIV-Aktivität aufweisen. Die Erfinder haben ferner gefunden, dass die Verwendung eines Thymidinphosphorylaseinhibitors in Kombination mit Trifluridin oder dessen Derivaten die Nebenwirkungen von Trifluridin und dessen Derivaten vermindern kann, und auch die in vivo-Konzentration von Trifluridin auf einem Niveau halten kann, das für die Behandlung einer HIV-Infektion effektiv ist, wodurch die anti-HIV-Aktivität von Trifluridin und Derivaten davon verstärkt wird. Die vorliegende Erfindung beruht auf diesen neuen Erkenntnissen.

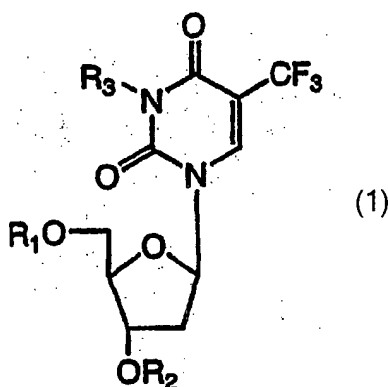
[0013] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung von mindestens einem Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV bereit.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt ferner die Verwendung von (a) mindestens einem Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, und (b) einem Thymidinphosphorylaseinhibitor zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV bereit.

[0015] Die erfindungsgemäß definierte anti-HIV-Zusammensetzung ist zur Behandlung von Syndromen nach einer HIV-Infektion geeignet.

[0016] Das Trifluridin oder das Derivat davon, das als Wirkstoff der erfindungsgemäßen anti-HIV-Zusammensetzung verwendet wird, kann Trifluridin oder jedwede Verbindung sein, die in vivo in Trifluridin umgewandelt wird.

[0017] Bevorzugte Beispiele von Trifluridin und Derivaten davon sind Verbindungen, die durch die



dargestellt werden, wobei R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, Acyl, Niederalkyl, Alkoxyniederalkyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Triphenylmethyl, Benzyloxyniederalkyl, Tetrahydrofuryloxyniederalkyl, Niederalkylcarbonyl, Niederalkoxycarbonyl, trisubstituiertes Silyl, disubstituierte Phosphorsäuregruppe, Benzyl oder Benzoyl sind, wobei die drei Substituenten der trisubstituierten Silylgruppe und die zwei Substituenten der disubstituierten Phosphorsäuregruppe aus Niederalkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind und gleich oder unterschiedlich sein können; R_3 Wasserstoff, Tetrahydrofuryl oder Benzoyl darstellt; wenn R_1 oder R_2 Benzyl ist, kann die Benzylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen, aufweisen; wenn R_1 , R_2 oder R_3 Benzoyl ist, kann die Benzoylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen, aufweisen.

[0018] Von den Verbindungen der Formel (1) ist Trifluridin eine Verbindung, bei der R_1 , R_2 und R_3 alle Wasserstoff sind. Die Verbindungen der Formel (1), die von dieser Verbindung verschieden sind, werden in vivo in Trifluridin umgewandelt und wirken folglich als Prodrugs von Trifluridin.

[0019] Geeignete Trifluridinderivate umfassen auch die anti-Tumorverbindungen, die in den japanischen ungeprüften Patentveröffentlichungen Nr. 152898/1983, 36696/1984, 216899/1984, 56996/1985 und 261396/1989 und in WO 90/00557 beschrieben sind.

[0020] In der Verbindung der Formel (1) kann dann, wenn R_1 oder R_2 Acyl ist, das Acyl eine geradkettige oder verzweigte Acylgruppe sein, die vorzugsweise 2 bis 20 Kohlenstoffatome, insbesondere 2 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist. Spezielle Beispiele umfassen Acetyl, n-Butyryl, i-Butyryl, t-Butyl, Hexanoyl, Isohexanoyl und Decanoyl.

[0021] Wenn R_1 oder R_2 Niederalkyl ist, dann kann das Niederalkyl eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe sein. Spezielle Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, t-Bu-

tyl, Hexyl und Isohexyl.

[0022] Wenn R_1 oder R_2 Alkoxyniederalkyl ist, dann kann das Alkoxyniederalkyl eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -, insbesondere C_{1-3} -Alkylgruppe sein, die mit einer geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkoxygruppe substituiert ist. Beispiele für die Alkoxy-Substituentengruppe umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Butoxy, i-Butoxy und t-Butoxy. Beispiele für die Alkoxyniederalkylgruppe umfassen Methoxymethyl, Ethoxymethyl und 1-Ethoxyethyl.

[0023] Wenn R_1 oder R_2 Benzyloxyniederalkyl ist, dann kann das Benzyloxyniederalkyl eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -, insbesondere C_{1-3} -Alkylgruppe sein, die mit einer Benzyloxygruppe substituiert ist. Spezielle Beispiele umfassen Benzyloxymethyl und 1-Benzyloxyethyl.

[0024] Wenn R_1 oder R_2 Tetrahydrofuryloxyniederalkyl ist, dann kann das Tetrahydrofuryloxyniederalkyl eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -, insbesondere C_{1-3} -Alkylgruppe sein, die mit einer Tetrahydrofuryloxygruppe substituiert ist. Spezielle Beispiele umfassen Tetrahydrofuryloxymethyl.

[0025] Wenn R_1 , R_2 oder R_3 Tetrahydrofuryl ist, umfassen Beispiele dafür 2-Tetrahydrofuryl.

[0026] Wenn R_1 oder R_2 Tetrahydropyranyl ist, umfassen Beispiele dafür 2-Tetrahydropyranyl.

[0027] Wenn R_1 oder R_2 Niederalkylcarbamoyl ist, dann kann das Niederalkylcarbamoyl eine Carbamoylgruppe sein, die mit einer oder zwei geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkylgruppen substituiert ist. Spezielle Beispiele umfassen Methylcarbamoyl, Ethylcarbamoyl, n-Butylcarbamoyl, i-Butylcarbamoyl, t-Butylcarbamoyl, Hexylcarbamoyl und Isohexylcarbamoyl.

[0028] Wenn R_1 oder R_2 Niederalkoxycarbonyl ist, dann kann das Niederalkoxycarbonyl eine Carbonylgruppe sein, die mit einer geradkettigen oder verzweigten C_{1-6} -Alkoxygruppe kombiniert ist. Spezielle Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Butoxycarbonyl, i-Butoxycarbonyl, t-Butoxycarbonyl, Hexyloxy-carbonyl und Isohexyloxy-carbonyl.

[0029] Wenn R_1 oder R_2 trisubstituiertes Silyl ist, dann kann das trisubstituierte Silyl eine Silylgruppe mit drei identischen oder unterschiedlichen Substituenten sein, die aus C_{1-6} -Niederalkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind. Spezielle Beispiele umfassen Triethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl, Triphenylsilyl, Tribenzylsilyl, Benzyl-dimethylsilyl und Diphenylmethylsilyl.

[0030] Wenn R_1 oder R_2 eine disubstituierte Phosphorsäuregruppe ist, dann ist die disubstituierte Phosphorsäuregruppe eine Phosphorsäuregruppe mit zwei identischen oder unterschiedlichen Substituenten, die aus C_{1-6} -Niederalkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind. Spezielle Beispiele umfassen eine Diethylphosphorsäuregruppe, eine Diphenylphosphorsäuregruppe und eine Dibenzylphosphorsäuregruppe.

[0031] Wenn R_1 , R_2 oder R_3 Benzoyl ist, oder wenn R_1 oder R_2 Benzyl ist, kann das Benzoyl und das Benzyl 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 2 Substituenten aufweisen, der bzw. die aus Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen ausgewählt ist bzw. sind. Die Niederalkyl-Substituentengruppe kann eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -, vorzugsweise C_{1-4} -Alkylgruppe sein. Spezielle Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und t-Butyl. Die Niederalkoxy-Substituentengruppe umfasst eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxygruppe. Spezielle Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, sec-Butoxy und t-Butoxy. Der Halogenatoms substituent umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0032] Die substituierte Benzoylgruppe umfasst 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 3-Fluorbenzoyl, 2-Methoxybenzoyl, 4-Methylbenzoyl und 4-Butylbenzoyl.

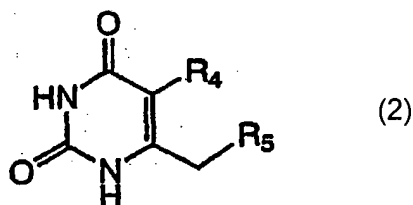
[0033] Von den Verbindungen der Formel (1) sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, Acetyl oder 2-Tetrahydrofuryl sind, und R_3 2-Tetrahydrofuryl, Benzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 3-Fluorbenzoyl, 2-Methoxybenzoyl, 4-Methylbenzoyl oder 4-Butylbenzoyl ist; Verbindungen, bei denen R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, Hexyl, 4-Methylbenzoyl, 2-Tetrahydrofuryl oder t-Butyldimethylsilyl sind und R_3 Wasserstoff ist, und die Verbindung, bei der R_1 , R_2 und R_3 alle Wasserstoff sind.

[0034] In die anti-HIV-Zusammensetzung der Erfindung kann ein Thymidinphosphorylaseinhibitor zusammen mit Trifluridin oder Derivaten davon einbezogen werden, wobei es die anti-HIV-Aktivität von Trifluridin und De-

rierten davon verstärkt. Beispiele für den Inhibitor umfassen jedwede Verbindungen, welche die Nebenwirkungen von Trifluridin oder dessen Derivaten vermindern können und auch die in vivo-Konzentration aufrechterhalten können, bei der Trifluridin oder dessen Derivate anti-HIV-Effekte erzeugen kann bzw. können.

[0035] Als Thymidinphosphorylaseinhibitor der Erfindung werden z.B. 6-Amino-5-bromuracil, 6-Aminothymin, 6-Amino-5-chloruracil, 3-Cyano-2,6-dihydroxypyridin, Acyclothymin oder pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen bevorzugt verwendet.

[0036] Beispiele für Verbindungen, die als Thymidinphosphorylaseinhibitor der Erfindung bevorzugt verwendet werden, umfassen ferner Pyrimidinderivate, die durch die Formel



dargestellt werden, wobei R_4 Chlor, Brom, Iod, Cyano oder Niederalkyl ist. R_5 ist eine 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Niederalkyl, Imino, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Methansulfonyloxy, Amino und Nitro, aufweist, eine Amidinothiogruppe, wobei eines oder mehrere der Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom durch Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, eine Guanidinothiogruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatom(e) an dem Stickstoffatom durch Niederalkyl- oder Cyanogruppen substituiert sein kann bzw. können, eine Niederalkylamidinothiogruppe, eine Aminogruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatom(e) an dem Stickstoffatom durch Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ (wobei Ra und Rb gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff oder Niederalkyl sind oder Ra und Rb, zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden können), $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ (wobei Z eine Cyanogruppe oder eine Aminogruppe ist, wobei eines oder mehrere der Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom durch Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, und m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist), $-\text{NRc}(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (wobei Rc Wasserstoff oder Niederalkyl ist und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist), eine Gruppe $-\text{X}-\text{Y}$ (wobei X S oder NH ist und Y gegebenenfalls Niederalkyl-substituiertes 2-Imidazol-2-yl, 2-Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 2-Pyrimidyl oder 2-Benzimidazolyl ist) oder Ureido oder Thioureido ist, wobei eines oder mehrere der Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom durch Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

[0037] Dieser Thymidinphosphorylaseinhibitor ist eine bekannte Verbindung, die in Biochemical Pharmacology, Band 29, 1059 (1980), den japanischen ungeprüften Patentveröffentlichungen Nr. 250324/1988 und 213761/1993 und WO 96/30346 beschrieben ist.

[0038] In dem Pyrimidinderivat der Formel (2) ist R_4 ein Niederalkyl, wobei das Niederalkyl eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe sein kann. Spezielle Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und t-Butyl. Methyl ist besonders bevorzugt.

[0039] Wenn R_5 eine 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppe mit 1 bis 3 Stickstoffatomen ist, umfassen spezielle Beispiele 1-Azetidinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, 1-Pyrrolyl, 1-Pyrazolidinyl, 2-Pyrazolin-1-yl, 3-Pyrazolin-1-yl, 4-Pyrazolin-1-yl, 1-Pyrazolyl, 1-Imidazolidinyl, 2-Imidazolin-1-yl, 3-Imidazolin-1-yl, 4-Imidazolin-1-yl, 1-Imidazolyl, 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, Piperidino, 1-Piperazyl, Morpholino, 1-Perhydroazepinyl und 1-Perhydroazocinyl.

[0040] Die heterocyclische Gruppe kann einen oder zwei Substituenten am Ring aufweisen. Beispiele für Substituenten umfassen Niederalkyl, Imino, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Methansulfonyloxy, Amino und Nitro. Die Niederalkyl-Substituentengruppe kann eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe sein und spezielle Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl und t-Butyl. Methyl ist besonders bevorzugt.

[0041] Spezielle Beispiele für heterocyclische Gruppen, die einen oder zwei Substituenten aufweisen können, umfassen 1-Azetidinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2,5-Dimethylpyrrolidin-1-yl, 2-Iminopyrrolidin-1-yl, 3-Hydroxypyrrrolidin-1-yl, 2-Hydroxymethylpyrrolidin-1-yl, 3-Methansulfonyloxypyrrrolidin-1-yl, 3-Aminopyrrolidin-1-yl, 2-Pyrrolin-1-yl, 3-Pyrrolin-1-yl, 2-Imino-3-pyrrolin-1-yl, 1-Pyrrolyl, 1-Pyrazolidinyl, 2-Methylpyrazolidin-1-yl, 4-Iminopyrazolidin-1-yl, 2-Pyrazolin-1-yl, 3-Pyrazolin-1-yl, 2-Methyl-3-pyrazolin-1-yl, 5-Imino-3-pyrazolin-1-yl, 4-Pyrazo-

lin-1-yl, 2-Methyl-4-pyrazolin-1-yl, 3-Imino-4-pyrazolin-1-yl, 1-Pyrazolyl, 1-Imidazolidinyl, 3-Methylimidazolidin-1-yl, 2-Iminoimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-methylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-ethylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-isopropylimidazolidin-1-yl, 2-Imidazolin-1-yl, 3-Imidazolin-1-yl, 4-Imidazolin-1-yl, 3-Methyl-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-methyl-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-ethyl-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-isopropyl-4-imidazolin-1-yl, 1-Imidazolyl, 2-Methylimidazol-1-yl, 2-Nitroimidazol-1-yl, 4-Nitroimidazol-1-yl, 1,2,3-Triazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl, Piperidino, 1-Piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-yl, Morpholino, 1-Perhydroazepinyl und 1-Perhydroazocinyl. Bevorzugt sind 1-Azetidinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Iminopyrrolidin-1-yl, 2-Iminoimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-methylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-ethylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-isopropylimidazolidin-1-yl, 2-Imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-methyl-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-ethyl-4-imidazolin-1-yl und 1-Imidazolyl.

[0042] Wenn R_5 eine Amidinothiogruppe ist, bei der eines oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl von Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, können ein bis drei der drei Wasserstoffatome am Stickstoffatom der Amidinothiogruppe durch die vorstehend beispielhaft angegebenen Niederalkylgruppen substituiert werden. Amidinothio, N^1 -Methylamidinothio und N^1, N^2 -Dimethylamidinothio sind besonders bevorzugt.

[0043] Wenn R_5 eine Guanidinogruppe ist, bei der eines oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl von Niederalkyl- oder Cyanogruppen substituiert sein kann bzw. können, können ein bis vier der vier Wasserstoffatome der Guanidinogruppe durch eine entsprechende Anzahl der vorstehend beispielhaft angegebenen Niederalkylgruppen oder durch Cyano substituiert werden. 1-Guanidino, 1-Methylguanidino, 3-Methylguanidino, 2,3-Dimethylguanidino und 2-Cyano-3-methylguanidino sind besonders bevorzugt.

[0044] Wenn R_5 ein Niederalkylamidino ist, dann ist das Niederalkylamidino eine Amidinogruppe, an die eine Niederalkylgruppe gebunden ist, wie sie vorstehend beispielhaft angegeben worden ist. Acetoamidino ist besonders bevorzugt.

[0045] Wenn R_5 eine Aminogruppe ist, bei der eines oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl von Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können, können ein oder zwei der zwei Wasserstoffatome der Aminogruppe durch eine entsprechende Anzahl der vorstehend beispielhaft angegebenen Niederalkylgruppen substituiert werden. Besonders bevorzugt sind Amino, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino, N,N-Diethylamino, N-Propylamino und N-Isopropylamino.

[0046] Wenn R_5 $-CH_2N(Ra)(Rb)$ ist, sind bevorzugte Beispiele N-Methylaminomethyl, N,N-Dimethylaminomethyl und 1-Pyrrolidinylmethyl.

[0047] Wenn R_5 $-NH(CH_2)_m-Z$ ist, sind bevorzugte Beispiele N,N-Dimethylhydrazino, N-(2-Aminoethyl)amino, N-(2-(N,N-Dimethyl)aminoethyl)amino, N-(3-Aminopropyl)amino und N-(2-Cyanoethyl)amino.

[0048] Wenn R_5 $-NRC(CH_2)_n-OH$ ist, sind bevorzugte Beispiele N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino, N-(3-Hydroxypropyl)amino und N-(4-Hydroxybutyl)amino.

[0049] Wenn R_5 eine -X-Y-Gruppe ist, sind bevorzugte Beispiele 2-Imidazolin-2-thio, 2-Imidazolin-2-amino, Imidazol-2-thio, 1-Methylimidazol-2-thio, 1,2,4-Triazol-3-thio, Pyrimidin-2-thio und Benzimidazol-2-thio.

[0050] Wenn R_5 Ureido oder Thioureido ist, bei dem ein oder mehrere Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl an Niederalkylgruppen ersetzt werden kann bzw. können, umfassen bevorzugte Beispiele 3-Methylthioureido.

[0051] Vorzugsweise ist R_5 in der Formel (2) eine 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, der bzw. die aus Niederalkyl, Imino, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Methansulfonyloxy, Amino und Nitro ausgewählt ist bzw. sind; eine Amidinothiogruppe, bei der eines oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl von Niederalkylgruppen substituiert sein kann bzw. können; eine Guanidinogruppe, bei der eines oder mehrere der Wasserstoffatome am Stickstoffatom durch eine entsprechende Anzahl von Niederalkylgruppen oder Cyanogruppen substituiert sein kann bzw. können; oder eine Niederalkylamidinogruppe.

[0052] Insbesondere ist R_5 vorzugsweise 1-Azetidinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Iminopyrrolidin-1-yl, 2-Iminoimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-methylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-ethylimidazolidin-1-yl, 2-Imino-3-isopropylimidazolidin-

din-1-yl, 2-Imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-methyl-4-imidazolin-1-yl, 2-Imino-3-ethyl-4-imidazolin-1-yl, 1-Imidazolyl, Amidinothio, N¹-Methylamidinothio, N¹,N²-Dimethylamidinothio, 1-Guanidino, 1-Methylguanidino, 3-Methylguanidino, 2,3-Dimethylguanidino oder Acetoamidino.

[0053] Das Pyrimidindionderivat der Formel (2) ist vorzugsweise eine Verbindung, bei der R₄ Chlor, Brom oder Cyano und R₅ 1-Pyrrolidinyl, 1-Azetidinyl, 2-Iminopyrrolidin-1-yl, 2-Iminoimidazolidin-1-yl, 1-Imidazolyl, Amidinothio oder 1-Guanidino ist.

[0054] Das pharmazeutisch verträgliche Salz des Pyrimidindionderivats ist nicht speziell beschränkt. Bevorzugt sind Säureadditionssalze und/oder basische Salze, die durch Umsetzen des Pyrimidindionderivats mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure oder einer basischen Verbindung gebildet werden. Beispiele für solche Säureadditionssalze umfassen Salze anorganischer Säuren wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Bromwasserstoffsäure; Salze organischer Säuren wie z.B. Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure. Bevorzugt sind Salze von Chlorwasserstoffsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Beispiele für basische Salze umfassen Salze von Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen wie z.B. Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium; Salze von Aminen wie z.B. Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Piperidin, Cyclohexylamin und Triethylamin.

[0055] Von den Verbindungen, die als Thymidinphosphorylaseinhibitor verwendbar sind, sind die Verbindungen der Formel (2) bevorzugt, einschließlich 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion, 5-Brom-6-(1-pyrrolidinyl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion, 5-Cyano-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion, 5-Chlor-6-(2-iminoimidazolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion oder pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen.

[0056] Von den Verbindungen, die als Thymidinphosphorylaseinhibitor verwendbar sind, sind insbesondere 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindionhydrochlorid und 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindiontosylat bevorzugt.

[0057] In der vorliegenden Erfindung kann mindestens ein Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, und der Thymidinphosphorylaseinhibitor in den gewünschten Einheitsdosierungsformen separat formuliert und unabhängig oder gleichzeitig verabreicht werden. In dem Fall einer unabhängigen Verabreichung kann der Thymidinphosphorylaseinhibitor zu jeder Zeit vor oder nach der Verabreichung von Trifluridin oder eines Derivats davon verabreicht werden. Der Thymidinphosphorylaseinhibitor wird vorzugsweise innerhalb eines Zeitraums von etwa 4 Stunden vor bis etwa 4 Stunden nach der Verabreichung von Trifluridin oder eines Derivats davon verabreicht, mehr bevorzugt etwa 1 Stunde vor bis etwa 1 Stunde nach der Verabreichung.

[0058] Alternativ kann eine anti-HIV-Zusammensetzung, die mindestens einen Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, und den Thymidinphosphorylaseinhibitor enthält, in der gewünschten Einheitsdosierungsform formuliert und verabreicht werden. In diesem Fall ist das Mischungsverhältnis des mindestens einen Vertreters, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, zu dem Thymidinphosphorylaseinhibitor nicht speziell beschränkt. Der Thymidinphosphorylaseinhibitor wird jedoch üblicherweise in einem Anteil von etwa 0,05 bis etwa 20 Mol, vorzugsweise von 0,1 bis 5 Mol pro Mol Trifluridin oder dessen Derivat zugemischt.

[0059] Wenn 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als Thymidinphosphorylaseinhibitor verwendet wird, beträgt das Molverhältnis des Inhibitors zu dem mindestens einen Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, üblicherweise etwa 0,05:1 bis etwa 20:1, vorzugsweise etwa 0,1:1 bis etwa 5:1.

[0060] Wenn Trifluridinderivate in einer Kombination verwendet werden, wird die Menge solcher Inhibitoren auf der Basis der Annahme berechnet, dass die Trifluridinderivate in vivo zu 100 % in Trifluridin umgewandelt werden, und die Menge wird bezogen auf 1 Mol Trifluridin angegeben.

[0061] Wenn die anti-HIV-Zusammensetzung, die als Wirkstoff mindestens einen Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, enthält, oder die anti-HIV-Zusammensetzung, die als Wirkstoffe mindestens einen Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, und den Thymidinphosphorylaseinhibitor enthält, als therapeutischer Arzneistoff für HIV-Infektionen in Säugern, einschließlich Menschen, verwendet wird, kann die Zusammensetzung gemäß dem therapeutischen Zweck zu einer pharmazeutisch geeigneten Dosierungsform formuliert werden.

[0062] Insbesondere kann die Zusammensetzung zu oralen Dosierungsformen wie z.B. Tabletten, beschichteten Tabletten, Pillen, Pulvern, Granulaten, Kapseln, Flüssigkeiten, Suspensionen und Emulsionen, und zu parenteralen Dosierungsformen wie z.B. Injektionen und Zäpfchen formuliert werden. Solche Dosierungsformen der Zusammensetzung können unter Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Trägern mit bekannten Verfahren, die in dem Fachgebiet herkömmlich verwendet werden, hergestellt werden.

[0063] Bei der Herstellung von Tabletten umfassen geeignete Träger Vehikel wie z.B. Lactose, Saccharose, Natriumchlorid, Glucose, Harnstoff, Stärke, Calciumcarbonat, Kaolin, kristalline Cellulose und Kieselsäure; Bindemittel wie z.B. Wasser, Ethanol, Propanol, Maisstärke, einfacher Sirup, flüssige Glucose, flüssige Stärke, Gelatinelösung, Carboxymethylcellulose, Schellack, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Kaliumphosphat und Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel wie z.B. getrocknete Stärke, Natriumalginate, Agar-Pulver, Laminaran-Pulver, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Natriumlaurylsulfat, Stearinsäuremonoglycerid, Stärke und Lactose; Zerfallsinhibitoren wie z.B. Saccharose, Stearinsäure, Kakaobutter und hydriertes Öl; Absorptionsbeschleuniger wie z.B. eine quartäre Ammoniumbase und Natriumlaurylsulfat; Feuchthaltemittel wie z.B. Glycerin und Stärke; Adsorptionsmittel wie z.B. Stärke, Lactose, Kaolin, Bentonit und kolloidale Kieselsäure; und Gleitmittel wie z.B. gereinigter Talk, Stearinsäuresalz, Borsäurepulver und Polyethylenglykol. Die Tabletten können ferner zu beschichteten Tabletten verarbeitet werden, wie z.B. Zucker-beschichteten Tabletten, Gelatinebeschichteten Tabletten, Darmtabletten, Film-beschichteten Tabletten, doppelschichtigen Tabletten oder mehrschichtigen Tabletten.

[0064] Wenn Pillen durch Formen hergestellt werden, umfassen geeignete Träger Vehikel wie z.B. Glucose, Lactose, Stärke, Kakaobutter, hydriertes pflanzliches Öl, Kaolin und Talk; Bindemittel wie z.B. Gummiarabicumpulver, Tragantpulver, Gelatine und Ethanol; und Sprengmittel wie z.B. Laminaran und Agar.

[0065] Kapseln werden üblicherweise in einer herkömmlichen Weise durch Mischen des Wirkstoffs der Erfindung mit einem oder mehreren Träger(n), die vorstehend beispielhaft genannt worden sind, und Einkapseln des Gemischs in Hartgelatinekapselformen, Weichkapselformen, usw., hergestellt.

[0066] Wenn orale flüssige Präparate hergestellt werden, umfassen geeignete Additive Korrigentien, Puffer, Stabilisatoren, Aromakorrigentien, usw., und orale Lösungen, Sirupe und Elixiere können mit herkömmlichen Verfahren hergestellt werden. Als Korrigentien sind weißer Zucker, Bitterorangenschale, Zitronensäure, Weinsäure, usw., geeignet. Geeignete Puffer umfassen Natriumcitrat und geeignete Stabilisatoren umfassen Tragantgummi, Gummiarabicum und Gelatine.

[0067] Bei der Herstellung von Zäpfchen umfassen geeignete Träger Polyethylenglykol, Kakaobutter, einen höheren Alkohol oder Ester davon, Gelatine und halbsynthetisches Glycerid.

[0068] Wenn das pharmazeutische Präparat in einer injizierbaren Form bereitgestellt werden soll, wie z.B. einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension, wird das Präparat vorzugsweise sterilisiert und bezüglich Blut isotonisch gemacht. Verdünnungsmittel, die für ein solches Präparat verwendet werden können, sind z.B. Wasser, wässrige Milchsäurelösung, Ethanol, Propylenglykol, Macrogole, ethoxylierter Isostearylalkohol, polyoxylierter Isostearylalkohol und Polyoxyethylensorbitanfettsäureester. In diesem Fall kann der pharmazeutischen Zusammensetzung Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin in einer Menge zugesetzt werden, die ausreichend ist, um eine isotonische Lösung bereitzustellen. Herkömmliche Lösungsvermittler, Puffer, Anästhetika und dergleichen können der pharmazeutischen Zusammensetzung ebenfalls zugesetzt werden.

[0069] Ferner können in die pharmazeutische Zusammensetzung Farbstoffe, Konservierungsmittel, Aromastoffe, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder andere Medikamente einbezogen werden.

[0070] Die Mengen des mindestens einen Vertreters, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, und des Thymidinphosphorylaseinhibitors in der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung sind nicht besonders kritisch und können aus einem breiten Bereich zweckmäßig ausgewählt werden. Im Allgemeinen beträgt die Menge jeder dieser Verbindungen in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorzugsweise etwa 1 bis 70 Gew.-%.

[0071] Die anti-HIV-Zusammensetzung der Erfindung wird an Säuger, einschließlich Menschen, verabreicht. Bezüglich des Verabreichungsmodus gibt es keine Beschränkung. Ein geeigneter Modus kann gemäß der Dosierungsform, dem Alter des Patienten, dem Geschlecht des Patienten und anderen Faktoren, und der Schwere der Erkrankung ausgewählt werden. Beispielsweise werden Tabletten, Pillen, Pulver, Granulate, Kapseln, Lösungen (Flüssigkeiten), Suspensionen und Emulsionen oral verabreicht. Die Präparate in injizierbarer Form

werden einzeln oder in einem Gemisch mit einer herkömmlichen Infusionsflüssigkeit wie z.B. flüssiger Glucose oder einer Aminosäureflüssigkeit intravenös verabreicht. Ferner werden die Injektionen gegebenenfalls einzeln intraarteriell, intramuskulär, intradermal, subkutan oder intraperitoneal verabreicht. Die Zäpfchen werden intrarektal verabreicht.

[0072] Die Dosierung der Wirkstoffe der anti-HIV-Zusammensetzung der Erfindung kann zweckmäßig gemäß dem Verabreichungsmodus, dem Alter des Patienten, dem Geschlecht des Patienten und anderen Faktoren, und der Schwere der Erkrankung ausgewählt werden. Die Dosierung des Trifluridderivats beträgt üblicherweise etwa 0,01 bis etwa 50 mg pro kg Körpergewicht und Tag für einen erwachsenen Menschen, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 20 mg/kg/Tag. Die Dosierung des Thymidinphosphorylaseinhibitors beträgt üblicherweise etwa 0,01 bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht und Tag für einen erwachsenen Menschen, vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 50 mg/kg/Tag. Diese pharmazeutischen Präparate der Erfindung können einmal täglich oder in 2 bis 4 aufgeteilten Dosen pro Tag verabreicht werden.

[0073] Nachstehend sind Referenzbeispiele, Formulierungsbeispiele und Testbeispiele angegeben, um die Erfindung detaillierter zu veranschaulichen.

Referenzbeispiel 1

Synthese von 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindionhydrochlorid (Verbindung 1)

[0074] Sulfurylchlorid (120 ml) wurde einer Suspension von 163 g 6-Chlormethyluracil in 500 ml Essigsäure bei Raumtemperatur während 20 min tropfenweise zugesetzt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (500 ml) gegossen und die resultierenden Kristalle wurden mittels Filtration gesammelt, wobei 182,3 g 5-Chlor-6-chlormethyluracil erhalten wurden (Ausbeute: 92 %). Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung sind wie folgt:

Schmp.: $\geq 225^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 4,46 (2H, s), 11,57 (1H, s), 11,71 (1H, s).

[0075] Eine Lösung von 5,0 g 5-Chlor-6-chlormethyluracil, 6,14 g 2-Iminopyrrolidin und 5,24 g Natriumethoxid in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierenden Kristalle wurden mittels Filtration gesammelt und in 30 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde mit Essigsäure neutralisiert und gewaschen. Die unlöslichen Substanzen wurden mittels Filtration gesammelt und in 60 ml 1N-Chlorwasserstoffsäure gelöst. Nach der Zugabe von Aktivkohle wurde das resultierende Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand wurde mit Ethanol gewaschen und mittels Filtration gesammelt, wobei 2,68 g der gewünschten Verbindung erhalten wurden (Ausbeute: 38 %). Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung sind wie folgt:

Schmp.: $\geq 255^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,04 (2H, Quintett, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,69 (2H, s), 9,40 (1H, s), 11,46 (1H, s), 11,73 (1H, s).

Referenzbeispiel 2

Synthese von 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindiontosylat (Verbindung 2)

[0076] Das Verfahren von Referenzbeispiel 1 wurde wiederholt, jedoch wurde anstelle von 1N-Chlorwasserstoffsäure p-Toluolsulfonsäure verwendet. Die Titelverbindung wurde in einer Ausbeute von 26 % erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung sind wie folgt:

Schmp.: $\geq 210^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

NMR-Spektrum (DMSO- d_6) δ : 2,05 (2H, Quintett, J = 7,7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,56 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,3 Hz), 9,51 (1H, br s), 11,0–11,8 (2H, sehr breit).

Formulierungsbeispiel 1 (Formulierung mit einem Wirkstoff zur oralen Verabreichung)

Trifluridin	30,0 mg
Lactose	8,0 mg
Kristalline Cellulose	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Talk	1,0 mg
Maisstärke	3,5 mg
<u>Hydroxypropylmethylcellulose</u>	<u>2,5 mg</u>
Pro Tablette	50,0 mg

[0077] Mit der vorstehenden Formulierung wurden Tabletten in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 2 (Formulierung mit einem Wirkstoff zur oralen Verabreichung)

Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	14,0 mg
Lactose	4,0 mg
Kristalline Cellulose	2,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Talk	1,0 mg
Maisstärke	3,5 mg
<u>Hydroxypropylmethylcellulose</u>	<u>2,5 mg</u>
Pro Tablette	28,0 mg

[0078] Mit der vorstehenden Formulierung wurden Tabletten in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 3 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen zur oralen Verabreichung)

Trifluridin	50,0 mg
Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	24,0 mg
Lactose	83,0 mg
Maisstärke	100,0 mg
<u>Hydroxypropylmethylcellulose</u>	<u>3,0 mg</u>
Pro Packung	240,0 mg

[0079] Mit der vorstehenden Formulierung wurde ein Granulat in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 4 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen zur oralen Verabreichung)

Trifluridin	10,0 mg
Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	180,0 mg
Lactose	83,0 mg
Maisstärke	100,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	3,0 mg
Pro Packung	376,0 mg

[0080] Mit der vorstehenden Formulierung wurde ein Granulat in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 5 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen zur oralen Verabreichung)

Trifluridin	30,0 mg
Im Referenzbeispiel 2 erhaltene Verbindung 2	140,0 mg
Lactose	24,0 mg
Kristalline Cellulose	13,0 mg
<u>Magnesiumstearat</u>	<u>1,0 mg</u>
Pro Kapsel	208,0 mg

[0081] Mit der vorstehenden Formulierung wurden Kapseln in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 6 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen zur oralen Verabreichung)

Trifluridin	20,0 mg
Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	1,0 mg
Lactose	4,0 mg
Kristalline Cellulose	2,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Talk	1,0 mg
Maisstärke	3,0 mg
<u>Hydroxypropylmethylcellulose</u>	<u>2,0 mg</u>
Pro Tablette	34,0 mg

[0082] Mit der vorstehenden Formulierung wurden Tabletten in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 7 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen zur Injektion)

Trifluridin	5,0 mg
Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	1,0 mg
<u>Destilliertes Wasser zur Injektion</u>	<u>auffüllen</u>
Pro Ampulle	5,0 ml

[0083] Mit der vorstehenden Formulierung pro Ampulle wurde eine Injektion in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Formulierungsbeispiel 8 (Formulierung mit mehreren Wirkstoffen für Zäpfchen)

Trifluridin	50,0 mg
Im Referenzbeispiel 1 erhaltene Verbindung 1	24,0 mg
Witepsol W-35 (Handelsbezeichnung, ein Produkt von Dynamit Nobel AG)	<u>1426,0 mg</u>
Pro Zäpfchen	1500,0 mg

[0084] Mit der vorstehenden Formulierung wurde ein Zäpfchen in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

Pharmakologischer Test

Testbeispiel 1

Antivirale Aktivität gegen den HIV GUN-1-Stamm (Jpn. J. Cancer Res., Band 78, 11–15 (1987)) und den HIV IIIB-Stamm (Science, Band 224, 497–500 (1984)) in MT-2-Zellen und MT-4-Zellen (Nature, Band 294, 770–771 (1981))

[0085] MT-2-Zellen und MT-4-Zellen wurden bei 2×10^5 Zellen/ml in RPMI 1640-Medium (mit 10 % fetalem Kälberserum (FCS) ergänzt) überführt. Jeweils 500 µl des Mediums wurde eine unterschiedliche Konzentration einer Trifluridinlösung (nachstehend als FTD bezeichnet) oder einer trifluridinfreien Lösung zugesetzt. Die Zellen wurden bei 37°C kultiviert. Eine Stunde später wurden die Zellen mit einer Infektionsmultiplizität von 0,05 (MOI = 0,05) mit HIV infiziert und 2 Tage bei 37°C kultiviert. Abstriche von MT-2-Zellen und MT-4-Zellen wurden hergestellt und bezüglich HIV-positiver Zellen mittels eines Fluoreszenz-Antikörpertests getestet (Science, Band 229, 563 (1985)). 3'-Azid-3'-desoxythymidin (nachstehend als AZT abgekürzt) wurde als Positivkontrolle verwendet.

[0086] Die relative Infektionsrate (%), ausgedrückt als Prozentsatz, wurde aus der Anzahl der HIV-infizierten Zellen in der mit dem Arzneistoff behandelten Gruppe bezogen auf die Anzahl der infizierten Zellen in der mit der arzneistofffreien Lösung behandelten Gruppe als Kontrollgruppe mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Relative Infektionsrate (\%)} = (N_1/N_2) \times 100,$$

wobei N_1 die Anzahl der HIV-positiven Zellen in der mit dem Testarzneistoff behandelten Gruppe und N_2 die Anzahl der HIV-positiven Zellen in der Kontrollgruppe ist.

[0087] Als Indikation der anti-HIV GUN-1-Aktivität zeigt die Tabelle 1 die Infektionsraten (%) der Testgruppen, die mit den Testarzneistofflösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen behandelt worden sind, bezogen auf die Infektionsrate (100 %) der Kontrollgruppe.

Tabelle 1

Test- arznei- stoff	Zellen	Arzneistoffkonzentration (µg/ml)							
		1000	100	10	1	0,1	0,01	0,001	0 (Kontroll- gruppe)
FTD	MT-2	0	0	0	50	100	100	100	100
	MT-4	0	0	0,4	10	100	100	100	100
AZT	MT-2	0	0	0	0	10	30	100	100
	MT-4	0	0	0	0	4	40	100	100

[0088] Als Indikation der anti-HIV IIIB-Aktivität zeigt die Tabelle 2 die Infektionsraten (%) der Testgruppen, die mit den Testarzneistofflösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen behandelt worden sind, bezogen auf die Infektionsrate (100 %) der Kontrollgruppe.

Tabelle 2

Test- arznei- stoff	Zellen	Arzneistoffkonzentration (µg/ml)							
		1000	100	10	1	0,1	0,01	0,001	0 (Kontroll- gruppe)
FTD	MT-2	0	0	4	20	100	100	100	100
	MT-4	0	0	2,5	10	100	100	100	100
AZT	MT-2	0	0	0	0	10	20	100	100
	MT-4	0	0	0	0	5	25	100	100

Testbeispiel 2

Cytotoxizität gegen MT-2-Zellen und MT-4-Zellen

[0089] MT-2-Zellen und MT-4-Zellen wurden bei 2×10^5 Zellen/ml in RPMI 1640-Medium (mit 10 FCS ergänzt) überführt. Jeweils 500 µl des Mediums wurde eine unterschiedliche Konzentration einer FTD-Lösung oder einer FTD-freien Lösung zugesetzt. Die Zellen wurden bei 37°C kultiviert. Zwei Tage später wurde ein Trypanblau-Ausschlusstest durchgeführt und die Anzahl lebender Zellen in jeder Gruppe wurde gezählt.

[0090] Die relative Überlebensrate (%), ausgedrückt als Prozentsatz, wurde aus der Anzahl der lebenden Zellen in der mit dem Arzneistoff behandelten Gruppe bezogen auf die Anzahl der lebenden Zellen in der mit der arzneistofffreien Lösung behandelten Gruppe als Kontrollgruppe mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Relative Überlebensrate (\%)} = (N_3/N_4) \times 100,$$

wobei N_3 die Anzahl der lebenden Zellen in der mit dem Testarzneistoff behandelten Gruppe und N_4 die Anzahl der lebenden Zellen in der Kontrollgruppe ist.

[0091] Die Tabelle 3 zeigt die Überlebensraten (%) der Testgruppen, die mit den Testarzneistofflösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen behandelt worden sind, bezogen auf die Überlebensrate (100 %) der Kontrollgruppe.

Tabelle 3

Test- arznei- stoff	Zellen	Arzneistoffkonzentration ($\mu\text{g/ml}$)			
		1000	100	10	0 (Kontroll- gruppe)
FTD	MT-2	63	100	100	100
	MT-4	52	100	100	100
AZT	MT-2	100	100	100	100
	MT-4	84	100	100	100

Testbeispiel 3

Antivirale Aktivität gegen den HIV GUN-1-Stamm in C8166-Zellen (Salahuddinn et al., Virology, Band 129, 51–64 (1983))

[0092] C8166-Zellen wurden bei 2×10^5 Zellen/ml in RPMI 1640-Medium (mit 10 % FCS ergänzt) überführt. Jeweils 100 μl des Mediums wurden 10 μl einer unterschiedlichen Konzentration einer FTD-Lösung oder einer FTD-freien Lösung zugesetzt. Die Zellen wurden bei 37°C kultiviert. Eine Stunde später wurden die Zellen mit einer Infektionsmultiplizität (MOI) von 0,25 (MOI = 0,25) mit HIV infiziert und 2 Tage bei 37°C kultiviert. Dann wurde die Anzahl der durch die HIV-Infektion induzierten Syncytia bestimmt.

[0093] Die relative Infektionsrate (%), ausgedrückt als Prozentsatz, wurde aus der Anzahl der HIV-infizierten Zellen in der mit dem Arzneistoff behandelten Gruppe bezogen auf die Anzahl der HIV-infizierten Zellen in der mit der arzneistofffreien Lösung behandelten Gruppe als Kontrollgruppe mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Relative Infektionsrate (\%)} = (N_5/N_6) \times 100,$$

wobei N_5 die Anzahl der Syncytia in der mit dem Testarzneistoff behandelten Gruppe und N_6 die Anzahl der Syncytia in der Kontrollgruppe ist.

[0094] Die Tabelle 4 zeigt die Infektionsraten (%) der Testgruppen, die mit den Testarzneistofflösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen behandelt worden sind, bezogen auf die Infektionsrate (100 %) der Kontrollgruppe.

[0095] Testarzneistofflösungen mit bestimmten Konzentrationen inhibierten die Bildung von Syncytia stark. Die Zellüberlebensraten bei solchen Konzentrationen wurden mit dem Trypanblau-Ausschlusstest bestimmt. Die Zellüberlebensrate (%) wurde mit der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Überlebensrate (\%)} = (N_7/N_8) \times 100,$$

wobei N_7 die Anzahl der lebenden Zellen in der mit dem Testarzneistoff behandelten Gruppe und N_8 die Gesamtzahl der lebenden Zellen in der mit dem Testarzneistoff behandelten Gruppe ist.

[0096] Die Tabelle 4 zeigt auch die Zellüberlebensraten (%) bei den verschiedenen Konzentrationen der Testarzneistofflösung.

Tabelle 4

	Arzneistoffkonzentration (FTD-Konzentration) ($\mu\text{g/ml}$)						
	1000	100	10	1	0,1	0,01	0 (Kontroll- gruppe)
Infektions- rate (%)	0	0	0	2	59	90	100
Überlebens- rate (%)	93	98	98	97	NT	NT	NT

NT: nicht getestet

Testbeispiel 4

Tierversuch bezüglich der Trifluridintoxizität-(FTD-Toxizität-)vermindernden Wirkung des Thymidinphosphorylaseinhibitors

[0097] FTD allein oder in einer Kombination mit der Verbindung 1, die im Referenzbeispiel 1 hergestellt worden ist (Molverhältnis FTD/Verbindung 1 = 1/0,5) wurde männlichen SD-Ratten (Sprague-Dawley-Ratten) und männlichen Beagle-Hunden während 14 Tagen wiederholt oral verabreicht, um die FTD-Toxizität-vermindernde Wirkung der Verbindung 1 zu bewerten. An SD-Ratten wurden 15, 50, 150 oder 450 mg/kg FTD allein in einer einzelnen Anwendung verabreicht (5 Ratten pro Gruppe). Bei der kombinierten Anwendung wurden FTD + Verbindung 1 in Mengen von 15 + 7 mg/kg, 50 + 24 mg/kg, 150 + 71 mg/kg oder 450 + 212 mg/kg verabreicht (5 Ratten pro Gruppe).

[0098] An Beagle-Hunde wurden 2, 6 oder 17 mg/kg FTD allein in einer einzelnen Anwendung verabreicht (3 Hunde pro Gruppe). Bei der kombinierten Anwendung wurden FTD + Verbindung 1 in Mengen von 17 + 8 mg/kg, 50 + 24 mg/kg oder 150 + 71 mg/kg verabreicht (3 Hunde pro Gruppe).

[0099] Die Tabelle 5 zeigt die maximale tolerierte Dosis, die nicht zum Tod führte (als FTD-Dosis ausgedrückt).

Tabelle 5

	maximal tolerierte Dosis (mg/kg)	
	SD-Ratten	Beagle-Hunde
FTD + Verbindung 1	450	17
FTD	150	6

[0100] Gemäß der Tabelle 5 verminderte der Thymidinphosphorylaseinhibitor (Verbindung 1) die Toxizität von FTD und durch den Thymidinphosphorylaseinhibitor wurden die maximal tolerierten Dosen in SD-Ratten und Beagle-Hunden etwa verdreifacht.

[0101] Die anti-HIV-Zusammensetzung der Erfindung weist die folgenden Vorteile auf: Trifluridin oder Derivate davon weisen eine hohe anti-HIV-Aktivität auf und die Verwendung eines Thymidinphosphorylaseinhibitors in Kombination mit Trifluridin oder dessen Derivaten vermindert die Nebenwirkungen von Trifluridin und dessen Derivaten und kann auch die in vivo-Konzentration von Trifluridin auf einem Niveau aufrechterhalten, das zur Behandlung einer HIV-Infektion effektiv ist.

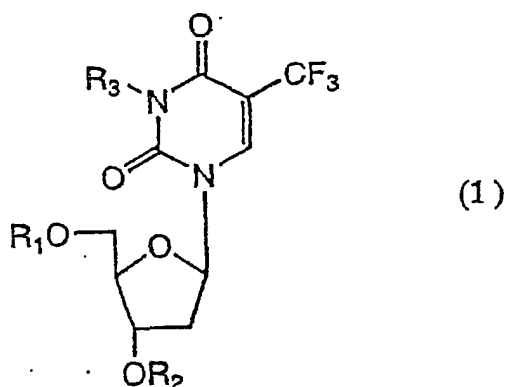
[0102] Folglich ist die anti-HIV-Zusammensetzung der Erfindung für die Behandlung von Syndromen nach einer HIV-Infektion in Säugern wie z.B. Menschen und Affen sehr effektiv.

Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einem Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Trifluridin-Derivate Verbindungen sind, die in vivo in Trifluridin umgewandelt werden können.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Trifluridin und Derivate davon Verbindungen, dargestellt durch die Formel



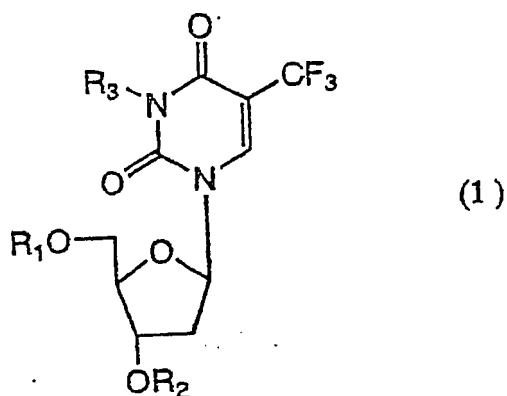
sind, wobei R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, Acyl, C_{1-6} -Alkyl, Alkoxy- C_{1-6} -Alkyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Triphenylmethyl, Benzyloxy- C_{1-6} -Alkyl, Tetrahydrofuryloxy- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, trisubstituiertes Silyl, disubstituierte Phosphorsäuregruppe, Benzyl oder Benzoyl sind, wobei die drei Substituenten der trisubstituierten Silylgruppe und die zwei Substituenten der disubstituierten Phosphorsäuregruppe aus C_{1-6} -Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind und gleich oder unterschiedlich sein können,

R_3 Wasserstoff, Tetrahydrofuryl oder Benzoyl darstellt; wenn R_1 oder R_2 Benzyl ist, kann die Benzylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen, aufweisen; wenn R_1 , R_2 oder R_3 Benzoyl ist, kann die Benzoylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen, aufweisen.

4. Verwendung von (a) mindestens einem Vertreter, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon und (b) einem Thymidinphosphorylaseinhibitor zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von HIV.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Trifluridinderivate Verbindungen sind, die in vivo in Trifluridin umgewandelt werden können.

6. Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Trifluridin und Derivate davon Verbindungen, dargestellt durch die Formel

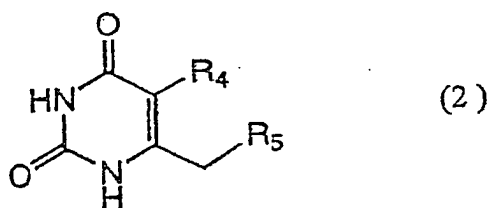


sind, wobei R_1 und R_2 gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff, Acyl, C_{1-6} -Alkyl, Alkoxy- C_{1-6} -Alkyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Triphenylmethyl, Benzyloxy- C_{1-6} -Alkyl, Tetrahydrofuryloxy- C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, trisubstituiertes Silyl, disubstituierte Phosphorsäuregruppe, Benzyl oder Benzoyl sind, wobei die drei Substituenten der trisubstituierten Silylgruppe und die zwei Substituenten der disubstituierten Phosphorsäuregruppe aus C_{1-6} -Alkyl, Phenyl und Benzyl ausgewählt sind und gleich oder unterschiedlich sein können, wobei R_3 Wasserstoff, Tetrahydrofuryl oder Benzoyl darstellt; wenn R_1 oder R_2 Benzyl ist, kann die Benzylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen, aufweisen; wenn R_1 , R_2 oder R_3 Benzoyl ist, kann die Benzoylgruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy und Halogen, aufweisen.

7. Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Thymidinphosphorylaseinhibitor mindestens ein Vertreter, ausgewählt aus 6-Amino-5-bromuracil, 6-Aminothymin, 6-Amino-5-chloruracil, 3-Cyano-2,6-dihydroxypyridin, Acyclothymin und pharmazeutisch verträglichen Salzen dieser Verbindungen, ist.

8. Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Thymidinphosphorylaseinhibitor mindestens ein Vertreter,

ausgewählt aus Pyrimidindionderivaten, dargestellt durch die Formel



ist, wobei R_4 Chlor, Brom, Iod, Cyano oder C_{1-4} -Alkyl ist, und R_5 eine 4- bis 8-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält und gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl, Imino, Hydroxyl, Hydroxymethyl, Methansulfonyloxy, Amino und Nitro, aufweist, eine Amidinothiogruppe, wobei ein oder mehrere der Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom gegen C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert sein können, eine Guanidinogruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom gegen C_{1-4} -Alkyl- oder Cyanogruppen substituiert sein können, eine C_{1-4} -Alkylamidinogruppe, eine Aminogruppe, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom gegen C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert sein können, $-CH_2N(Ra)(Rb)$ (wobei Ra und Rb gleich oder unterschiedlich sein können und Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl sind oder Ra und Rb, zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden können), $-NH-(CH_2)_m-Z$ (wobei Z eine Cyanogruppe oder eine Aminogruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom gegen C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert sein können, und m eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist), $-NRc(CH_2)_n-OH$ (wobei Rc Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl ist und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist), eine Gruppe $-X-Y$ (wobei X S oder NH ist und Y gegebenenfalls C_{1-4} -Alkyl-substituiertes 2-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 1-Methylimidazol-2-yl, 1,2,4-Triazol-3-yl, 2-Pyrimidyl oder 2-Benzimidazolyl ist) oder Ureido oder Thioureido ist, wobei ein oder mehrere der Wasserstoffatome an dem Stickstoffatom gegen C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert sein können, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei der Thymidinphosphorylaseinhibitor mindestens ein Vertreter, ausgewählt aus 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, ist.

10. Verwendung nach Anspruch 4, wobei Trifluridin und mindestens ein Vertreter, ausgewählt aus 5-Chlor-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidindion und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, verwendet werden.

11. Verwendung nach Anspruch 4, wobei 0,05 bis 20 Mol des Thymidinphosphorylaseinhibitors, pro Mol des mindestens einen Vertreters, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, verwendet wird.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei 0,1 bis 5 Mol des Thymidinphosphorylaseinhibitors, pro Mol des mindestens einen Vertreters, ausgewählt aus Trifluridin und Derivaten davon, verwendet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen