

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Dezember 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/102416 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:
C07H 15/26

A61K 47/48,

(30) Angaben zur Priorität:

101 29 256.2

18. Juni 2001 (18.06.2001) DE

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02103

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **STEINBEIS GMBH & CO. FÜR TECHNOLOGIETRANSFER** [DE/DE]; Postfach 10 43 62, 70038 Stuttgart (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(72) Erfinder; und

(26) Veröffentlichungssprache:

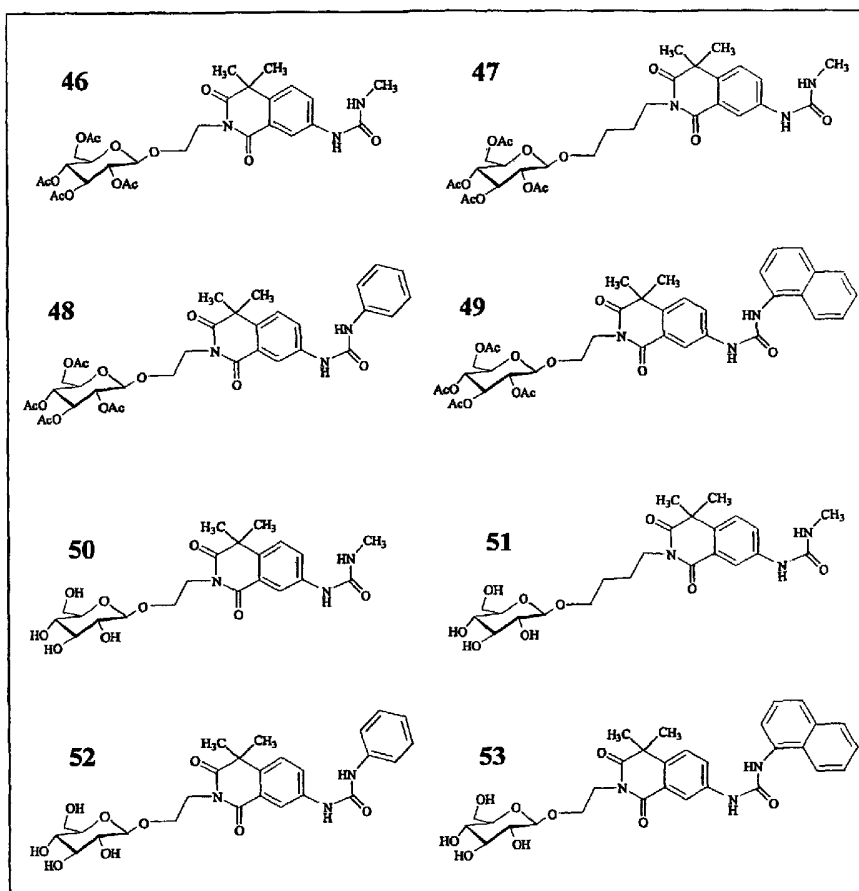
Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KINZEL, Volker** [DE/DE]; Brünnelweg 7, 69469 Weinheim (DE). **REED,**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ANTIVIRAL GLYCOCONJUGATES

(54) Bezeichnung: ANTIVIRALE GLYKOKONJUGATE



(57) Abstract: The invention relates to acetyl- or benzoyl-protected bromoalkyl-β-D-glucosides and glycoconjugates that can be structured by reacting the acetyl- or benzoyl-protected bromoalkyl-β-D-glucosides with isoquinolinedion structures. The invention further relates to a production method for the synthesis of acetyl- or benzoyl-protected bromoalkyl-β-D-glucosides and the above-mentioned glycoconjugates, to drugs containing the above-mentioned glycoconjugates and to the use of said glycoconjugates for producing drugs for the treatment of infectious viral diseases, especially HIV infections.

(57) Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft acetyl- oder benzoylgeschützte Bromoalkyl-β-D-Glucoside und Glykokonjugate, die sich durch Umsetzung der acetyl- oder benzoylgeschützten Bromoalkyl-β-D-Glucoside mit Isochinolindion-Grundstruktu-

ren synthetisieren lassen. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung Herstellungsverfahren zur Synthese von acetyl- oder benzoylgeschützten Bromoalkyl-β-D-Glucosiden

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/102416 A3



Jennifer [US/DE]; Otto-Hahn-Platz 7, 69126 Heidelberg (DE). **REINHARD, Jost** [DE/DE]; Kastanienalle 40, 10119 Berlin (DE). **WIESSLER, Manfred** [DE/DE]; Wilhelm-Mayer-Strasse 2, 67227 Frankenthal (DE). **GRAF VON STOSCH, Andreas** [DE/DE]; Isabella-Strasse 2, 80796 München (DE).

eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

21. August 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

und der vorgenannten Glykokonjugate sowie Arzneimittel, die die vorgenannten Glykokonjugate enthalten und die Verwendung dieser Glykokonjugate zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von viralen Infektionserkrankungen, insbesondere HIV-Infektionen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 02/02103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/48 C07H15/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANDREAS GRAF V. STOSCH, VOLKER KINZEL, JENNIFER REED: " Extension of the polarity-dependent "Switch Phenomenon" of the gp120 binding domain as a target for antiviral chemotherapy" BIOCHEMISTRY, vol. 35, 1996, pages 411-417, XP001109565 cited in the application the whole document	1-7
X	PARFITT K: "Martindale. The complete drug reference" 1999 , PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON XP002229588 page 599	13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2003

Date of mailing of the international search report

10/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vadot, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 02/02103

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 675 392 A (DAHMEN JAN ET AL) 23 June 1987 (1987-06-23) column 1-3 ---	8-10
A	ALLEN HJ, KISAILUS EC: "Glycoconjugates: Composition, structure and function" 1992, MARCEL DEKKER, NY, BASEL XP008012971 the whole document -----	8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/02103

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental box

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The current Claims 1-6 relates to a disproportionately large number of possible compounds, products, devices or methods. In fact they encompass so many alternatives that they appear unclear (and/or too broadly worded) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is to say 7.

The applicant is advised that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/02103

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4675392	A	23-06-1987	AT 43847 T	15-06-1989
			DE 3380025 D1	13-07-1989
			DK 284283 A	24-12-1983
			EP 0098252 A2	11-01-1984
			FI 832254 A , B,	24-12-1983
			JP 59025399 A	09-02-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/02103

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K47/48 C07H15/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K C07H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ANDREAS GRAF V. STOSCH, VOLKER KINZEL, JENNIFER REED: " Extension of the polarity-dependent "Switch Phenomenon" of the gp120 binding domain as a target for antiviral chemotherapy" BIOCHEMISTRY, Bd. 35, 1996, Seiten 411-417, XP001109565 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-7
X	PARFITT K: "Martindale. The complete drug reference" 1999 , PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON XP002229588 Seite 599	13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vadot, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 675 392 A (DAHMEN JAN ET AL) 23. Juni 1987 (1987-06-23) Spalte 1-3 ---	8-10
A	ALLEN HJ, KISAILUS EC: "Glycoconjugates: Composition, structure and function" 1992 , MARCEL DEKKER , NY, BASEL XP008012971 das ganze Dokument -----	8-10

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-6
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-6

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte/Vorrichtung/Verfahren. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich 7.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/02103

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4675392 A	23-06-1987	AT 43847 T	15-06-1989
		DE 3380025 D1	13-07-1989
		DK 284283 A	24-12-1983
		EP 0098252 A2	11-01-1984
		FI 832254 A ,B,	24-12-1983
		JP 59025399 A	09-02-1984