

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

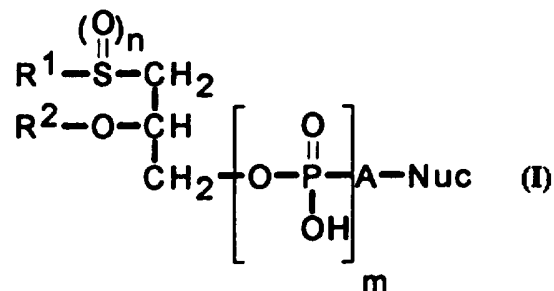
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07H 19/10, 19/207, A61K 31/70</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/25421</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. August 1996 (22.08.96)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00653</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Februar 1996 (15.02.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 05 168.8 16. Februar 1995 (16.02.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-68305 Mannheim (DE). HERRMANN, Dieter [DE/DE]; An der Neckarspitze 13, D-69115 Heidelberg (DE).</p> <p>(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: SPECIFIC LIPID CONJUGATES OF NUCLEOSIDE DIPHOSPHATES AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung: SPEZIFISCHE LIPIDKONJUGATE VON NUCLEOSID-DIPHOSPHATEN UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

## (57) Abstract

The invention pertains to novel phospholipid derivatives of nucleosides of the general formula (I), wherein R<sup>1</sup> is an optionally mono- or poly-substituted, straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic radical with 9-14 carbon atoms; R<sup>2</sup> is an optionally mono- or polysubstituted, straight-chain or branched, saturated or unsaturated aliphatic radical with 8-12 carbon atoms; m is equal to 2 or 3; A is a methylene group or oxygen, and Nuc can be a nucleoside or a radical derived from a nucleoside derivative, and to their tautomers and their physiologically tolerable salts of inorganic and organic acids or bases. The invention also pertains to drugs containing these compounds.



## (57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Phospholipid-Derivate von Nucleosiden der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 9-14 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann; R<sup>2</sup> einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 8-12 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann; m gleich 2 oder 3 ist; A eine Methylengruppe oder ein Sauerstoff darstellen kann; Nuc ein Nucleosid oder ein von einem Nucleosid-Derivat abgeleiteter Rest sein kann; und deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen, sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

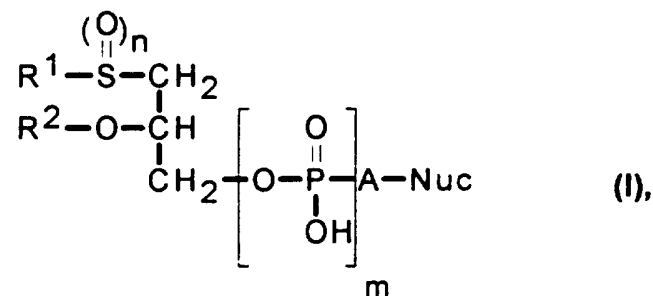
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Spezifische Lipidkonjugate von Nucleosid-Diphosphaten und deren Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Phospholipid-Derivate von Nucleosiden der allgemeinen Formel I,



in der

**R<sup>1</sup>** einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 9-14 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

**R<sup>2</sup>** einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 8-12 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

**m** gleich 2 oder 3 ist,

**A** eine Methylengruppe oder ein Sauerstoff darstellen kann,

Nuc ein Nucleosid oder ein von einem Nucleosid-Derivat abgeleiteter Rest sein kann,

sowie deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen, und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Da die Verbindungen der allgemeinen Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, sind auch sämtliche optisch aktiven Formen und racemische Gemische dieser Verbindungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

In der Literatur sind zahlreiche Nucleosiddiphosphatdiacylglycerole und deren Herstellung beschrieben. In *Biochim. Biophys. Acta* 1165, 45 (1992) und *J. Lipid Res.* 33, 1211 (1992) ist die Synthese entsprechender Derivate des AZT, DDC und d2T beschrieben.

In *Biochim. Biophys. Acta* 1084, 307 (1991) und 1086, 99 (1991) ist die Freisetzung des Nucleosidmonophosphats durch mitochondriale Enzymaktivität aus Rattenleber aufgezeigt.

Den Protein-induzierten Intermembrantransfer von antiviralen Derivaten sowie die Synthese beschreibt *Biochemistry* 31, 5912 (1992) und *J. Biol. Chem.* 265, 6112 (1990).

Die antitumorale Wirkung von ara-C-diphosphat-Derivaten mit Ether- und Thioetherlipiden in SN1-Stellung ist in *LIPIDS* 26, 1437 (1991), *Drugs of the Future* 15, 245 (1990), *Exp. Hematol.* 17, 364 (1989), *J. Med. Chem.* 33, 1380 (1990) und *Cancer Res.* 50, 4401 (1990) beschrieben

EP 0 376 518 zeigt antineoplastische Eigenschaften von 2'-Desoxy-2', 2'-difluornucleosid-Derivaten auf und *J. Med. Chem.* 25, 1322 (1982) sowie 31, 1793 (1988) gibt Informationen zu Synthese und antitumorale Wirkung von ara-C-5'-diphosphatdiacylglycerolen.

Die Anmeldungen DD-290-197 und EP 0 432 183 beschreiben die Synthese von Cytidin-5'-diphosphat-1-O-alkylglycerol mit antitumorale Wirkung und EP 0 355 016 die Synthese von entsprechenden Diphosphatglycerolen.

In DE 35 43 346 ist die Herstellung von ara-C-5'-diphosphat-1-O-octadecyl-2-O-palmitoylglycerin beschrieben und d2T-5'-diphosphat-dimyristoylglycerol mit seiner antiviralen Wirkung ist aus Antimicrob. Agent. Chemother. 36, 2025 (1992) bekannt.

Ein Teil der in dieser Anmeldung beschriebenen Derivate sind von den Patentschriften WO 91/19726 (PCT/US91/04289) und US 4,622,392 umfaßt, jedoch ist die Beschreibung sehr spekulativ und enthält keine konkreten Angaben zur Herstellung der in dieser Anmeldung beschriebenen Verbindungen. Außerdem weisen die in dieser Anmeldung beschriebenen Verbindungen überraschenderweise vorteilhafte Eigenschaften hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung auf, die sie von den in den oben genannten Patentschriften beschriebenen Verbindungen unterscheiden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind neu und weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere eignen sie sich zur Therapie und Prophylaxe von Infektionen, die durch DNA-Viren wie z.B. das Herpes-Simplex-Virus, das Zytomegalie-Virus, Papilloma-Viren, das Varicella-Zoster-Virus oder Epstein-Barr-Virus oder RNA-Viren wie Toga-Viren oder insbesondere Retroviren wie die Onko-Viren HTLV-I und II, sowie die Lentiviren Visna und Humanes-Immunschwäche-Virus HIV-1 und 2, verursacht werden.

Besonders geeignet erscheinen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der klinischen Manifestationen der retroviralen HIV-Infektion beim Menschen, wie der anhaltenden generalisierten Lymphadenopathie (PGL), dem fortgeschrittenen Stadium des AIDS-verwandten Komplex (ARC) und dem klinischen Vollbild von AIDS.

Außerdem eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Therapie und Prophylaxe von bösartigen Geschwülsten, wie Malignomen und Neoplasien (Karzinomen, Sarkomen, Leukämien, etc.) in der Tumorthherapie, sowie zur Hemmung onkogener Viren.

Allgemein sind Verbindungen der Formel I dann von Interesse, wenn das gekoppelte Nucleosid (Nuc) beispielsweise eine zytotoxische, antitumorale, antivirale, antiretrovirale, immunsupprimierende oder immunstimulierende Wirkung aufweist und als Arzneimittel wegen Nebenwirkungen, einer zu geringen therapeutischen Breite oder Organtoxizitäten nicht oder nur eingeschränkt verwendbar ist.

Im Vergleich zu den bisher zur Behandlung eingesetzten Nucleosiden besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität. Sie besitzen dadurch den Vorteil, daß die Verabreichung von Arzneimitteln, die diese Verbindungen enthalten, über einen längeren Zeitraum hinweg kontinuierlich durchgeführt werden kann und die Absetzung des Präparats oder eine intermittierende Verabreichung wegen unerwünschter Nebeneffekte vermieden werden kann.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutischen Zubereitung können auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von verschiedenen Erkrankungen eingesetzt werden. Beispiele dieser weiteren Arzneimittel beinhalten Mittel, die zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-Infektionen oder diese Krankheit begleitende Erkrankungen einsetzbar sind bzw. Arzneimittel mit zytostatischer/zytotoxischer oder immunsupprimierender/-stimulierender Wirkung.

Die Konjugate der Formel I zeigen entscheidende Vorteile im Vergleich zum nicht konjugierten Wirkstoff.

Der spezifische, kovalent an den Wirkstoff gebundene Carrier verbessert die Bioverfügbarkeit von schlecht resorbierten Wirkstoffen, die Verträglichkeit von potentiell toxischen Wirkmolekülen und die Verweilzeit von schnell eliminierten oder metabolisierten Arzneimitteln.

Der Carrierteil mit seiner lecithinartigen Struktur, die für den beanspruchten Effekt essentiell ist, verbessert die Penetration/Membrangängigkeit des Wirkstoffs und zeigt in vielen Fällen einen Depoteffekt.

Die gastrointestinale Verträglichkeit der beanspruchten Lipidkonjugate ist vielfach besser als die der reinen Wirkstoffe.

Die Heteroatome in den Resten  $-S(O)_n-R^1$  und  $-O-R^2$  im Lipidteil können nicht durch die aus Lecithin bekannten Carbonsäureester ersetzt werden, da sonst schon im Serum eine hydrolytische Spaltung zu den entsprechenden Lysolecithin-Derivaten/Glycerolestern mit entsprechend schnellerer Elimination des Wirkstoffs erfolgen würde.

Die Thioether/Etherlipide dieser Anmeldung zeigen diese Spaltung im Serum des Menschen nicht .

Auch bei der Resorption zeigt das Lipid-Konjugat eine bessere Penetration durch Membranstrukturen und somit eine bessere Überwindung der Resorptionsbarrieren und z.B. der Blut-Hirn-Schranke durch erleichterte Diffusion oder evtl. aktiven Transport.

Durch eine bessere Bindung des Konjugats an Plasma- und Gewebeproteine wird ferner die Verteilung in vivo verbessert. Durch normale Biotransformation wird das Konjugat primär vom Thioether zum Sulfoxid oxidiert, was aber aufgrund der fast equipotenten Wirkung des Sulfoxids im Vergleich zum Thioether keinen Nachteil darstellt.

Durch eine langsame Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Konjugat wird ein niedriger, aber über einen längeren Zeitraum konstanter Wirkstoffspiegel gewährleistet und ein toxischer Nebeneffekt vermieden.

Der freigesetzte Wirkstoff kann beispielsweise eine zytotoxische, antitumorale, antivirale, antiretrovirale, immunsupprimierende oder immunstimulierende Wirkung aufweisen.

Als mögliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen vor allem Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Phosphatgruppe in Frage. Als Alkalisalze sind Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt. Als Erdalkalisalze kommen insbesondere Magnesium- und Calciumsalze in Frage. Unter Ammoniumsalzen werden erfindungsgemäß Salze verstanden, die das Ammoniumion enthalten, das bis zu vierfach durch Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen und/oder Aralkylreste, bevorzugt Benzylreste, substituiert sein kann. Die Substituenten können hierbei gleich oder verschieden sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geeigneten Säuren in Säureadditionssalze überführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure.

Ein aliphatischer Rest in der Definition von  $R^1$  und  $R^2$  bedeutet insbesondere eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppe.

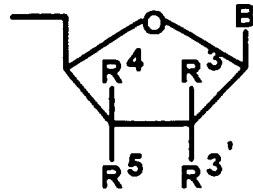
In der allgemeinen Formel I bedeutet  $R^1$  vorzugsweise eine geradkettige  $C_{10}$ - $C_{14}$ -Alkylgruppe, die noch durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.  $R^1$  stellt insbesondere eine Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-substituenten von  $R^1$  kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Butoxy- und die Hexyloxygruppen in Frage. Ist  $R^1$  durch einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propylmercapto-, Butylmercapto- und den Hexylmercaptorest.

$R^2$  bedeutet vorzugsweise eine geradkettige  $C_{10}$ - $C_{12}$ -Alkylgruppe, die noch durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.  $R^2$  stellt insbesondere eine Decyl-, Undecyl- oder Dodecylgruppe dar. Als  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy-substituenten von  $R^2$  kommen vorzugsweise die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- und die Hexyloxygruppe in Frage.

Ist  $R^2$  durch einen  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptorest substituiert, versteht man darunter insbesondere den Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- und Hexylmercaptorest.

Der Rest Nuc steht für ein Nucleosid-Derivat, das über die 5'-Position an die Pyrophosphorsäure des lipophilen Teils der Formel I gebunden ist. Als Nucleoside oder Nucleosid-Analoga kommen beispielsweise die folgenden Reste in Frage:





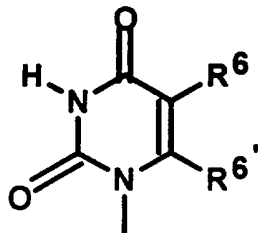
(II),

wobei

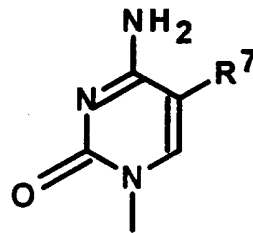
$R^3, R^{3'}$  Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxygruppe,

$R^4, R^5$  jeweils Wasserstoff oder einer der Reste  $R^4$  und  $R^5$  Halogen, eine Hydroxy-, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeuten und außerdem  $R^3$  und  $R^4$  eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können,

B eine der folgenden Verbindungen bedeutet:

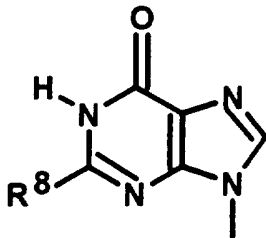


(IIIa)

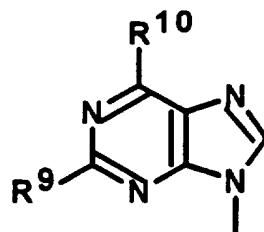


(IIIb)

(III),



(IIIc)

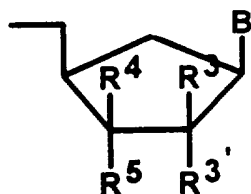


(III d)

wobei

- R<sup>6</sup> Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen, ein C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, ein C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder Halogen sein kann,
- R<sup>6'</sup> Wasserstoff oder einen Benzyl- oder Phenylthioest sein kann,
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen, ein C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, ein C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest oder Halogen sein kann,
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogen, oder eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe sein kann,
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen oder eine Aminogruppe sein kann, und
- R<sup>10</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto, Mercapto oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- und/oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Alkyl- oder Hetarylalkylgruppen, die gegebenenfalls im Aryl- oder Hetarylrest noch durch eine oder mehrere Hydroxy-, Methoxy- oder Alkylgruppen oder Halogen substituiert sein können, oder Allyl, das gegebenenfalls mit Mono- oder Dialkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann.

Nuc kann auch ein carbocyclischer Rest sein vom Typ



(IV),

oder ein Cyclobutan-, Oxetanzinrest oder ein von Seco-Nucleosid-Derivaten abgeleiteter Rest vom Typ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-B oder -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-B, wie z.B. in W090/09998 oder W090/09999 beschrieben, wobei R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Insbesondere kommen für Nuc solche Nucleoside oder Nucleosid-Analoga in Frage, die sich von den bekannten, wirkenden Verbindungen, wie z.B. Carbovir, HEPT, Ganciclovir, AZT, Aciclovir, 5-Fluoruridin, 6-Mercaptopurinribosid, Fludarabin, Cladribin, Pentostatin, ara-C, ara-A, ara-G u.ä. ableiten.

In den Nucleosiden Nuc der Formel II bedeuten  $R^4$  und  $R^5$  vorzugsweise jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste bevorzugt Cyano, Azido oder Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, wobei für  $R^5$  auch Hydroxy bevorzugt ist.

Einer der beiden Reste  $R^3$  oder  $R^{3'}$  ist bevorzugt gleich Hydroxy, wenn der jeweils andere Rest gleich Wasserstoff ist.  $R^3$  und  $R^{3'}$  können auch gleichzeitig bevorzugt Wasserstoff oder Halogen, wie beispielsweise Fluor, sein.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen  $R^3$  und  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellen und  $R^5$  gleich Hydroxy, Cyano, Azido oder Fluor ist, bzw.  $R^5$  gleich Wasserstoff ist und  $R^3/R^4$  eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen, sowie die Arabino- und Ribofuranoside.

In den Basen B der Formel III bedeuten  $R^6$  bzw.  $R^7$  bevorzugt ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl oder Butylrest, einen Ethinyl-, Propinyl-, Vinyl- oder Propenylrest, oder ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Besonders bevorzugt ist für  $R^6$  bzw.  $R^7$  ein Wasserstoffatom, der Methyl- oder Ethylrest und ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Der Rest  $R^8$  ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylrest, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Chlor oder Brom.

$R^{10}$  bedeutet bevorzugt ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, einen Mercaptoest, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe, insbesondere eine Methoxy-Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- oder Hexyloxygruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptogruppe, insbesondere eine Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Butylmercapto- oder Hexylmercaptogruppe, oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, wie z.B. die Methyl-, Ethyl-, Butyl-, oder Hexylgruppe, durch eine Hydroxy- $C_2$ - $C_6$ -Alkylgruppe, wie z.B. die Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Hydroxybutyl- oder Hydroxyhexylgruppe, durch einen  $C_3$ - $C_6$ -

Cycloalkylrest, wie z.B. den Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, durch Aryl bevorzugt Phenyl, durch einen Aralkylrest, wie insbesondere Benzyl, das gegebenenfalls noch durch eine oder mehrere Hydroxy- oder Methoxygruppen, durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen, wie z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Hexylgruppe oder durch Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann. Die Aminogruppe kann auch durch einen Heterarylalkyl- oder Hetarylrest, wie insbesondere z.B. den Thienyl-, den Furyl- oder den Pyridylrest substituiert sein. Unter dem Heterarylalkylrest versteht man bevorzugt den Thienylmethyl-, Furylmethyl- oder Pyridylmethylrest.

m ist besonders bevorzugt gleich 2 und A stellt bevorzugt ein Sauerstoffatom dar.

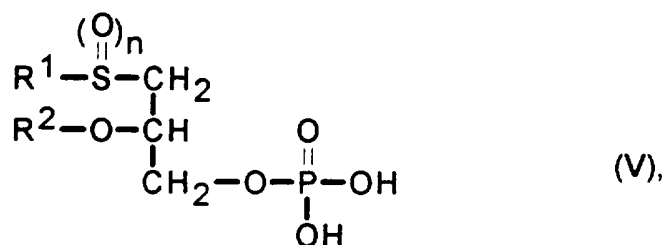
Bevorzugte gekoppelte Nucleoside in den beanspruchten Liponucleotiden der allgemeinen Formel I sind:

- 2',3'-Didesoxy-3'-azidouridin
- 2',3'-Didesoxyinosin
- 2',3'-Didesoxyguanosin
- 2',3'-Didesoxycytidin
- 2',3'-Didesoxyadenosin
- 3'-Desoxythymidin
- 2',3'-Didesoxy-2'-3'-didehydro-N<sup>6</sup>-(o-methylbenzyl)adenosin
- 2',3'-Didesoxy-2'-3'-didehydro-N<sup>6</sup>-(2-methylpropyl)adenosin
- 2',3'-Didesoxy-3'-azidoguanosin
- 3'-Desoxy-3'-azido-thymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin
- 3'-Desoxy-3'-fluorthymidin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluoradenosin
- 2',3'-Didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid
- 2',3'-Didesoxy-2'-3'-didehydrocytidin
- 3'-Desoxy-2'-3'-didehydrothymidin
- 5-Fluoruridin
- 6-Mercaptopurin-9-β-D-ribofuranosid
- Acyclovir
- Ganciclovir
- Adenin-9-β-D-arabinofuranosid

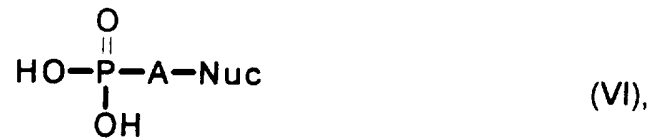
- 2-Chlor-2'-desoxyadenosin
- 3-(2-Desoxy- $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydro-imidazo [4,5-d] [1,3] diazepin-8-ol
- Cytosin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid
- Guanin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid
- Hypoxanthin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid
- 2'-Desoxy-2-fluoradenosin
- 2-Fluoradenin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid
- 2-Fluoradenosin
- 2-Amino-6-mercaptapurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid
- 6-Methylmercaptapurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid
- 3'-Desoxy-5-fluoruridin
- 2-Chloradenosin
- 3'-Desoxy-3'-fluoradenosin
- 3'-Desoxy-3'-fluorguanosin
- 1-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-5-ethinyluracil
- 1-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-5-prop-1-inylluracil
- 1-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)-5-prop-2-inylluracil

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach bekannten und publizierten Verfahren hergestellt werden, in dem man z.B.

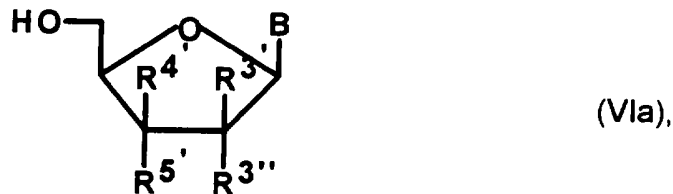
eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $n$  die angegebenen Bedeutungen besitzen, als Morpholidat mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der Nuc die oben angegebene Bedeutung besitzt, vorzugsweise eine Verbindung der Formel VIa bedeutet,



in der  $R^{3'}$ ,  $R^{3''}$  und  $R^{5'}$  Wasserstoff oder eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe darstellen und  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$  und  $R^{3''}$  jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Azido-, Cyano- oder einer der Reste  $R^{4'}$  und  $R^{5'}$  eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe bedeutet, oder  $R^{3'}$  und  $R^{4'}$  eine weitere Bindung darstellen und B die angegebenen Bedeutungen besitzt,

in Gegenwart einer tert. Stickstoffbase, z.B. Pyridin oder Lutidin, in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Toluol, oder direkt in Pyridin zur Reaktion bringt und nach erfolgter Hydrolyse gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppen abspaltet, wie dies beispielsweise in J. Lipid Res. 33, 1211 (1992) beschrieben ist.

Alternativ kann auch das Morpholidat der Verbindung der allgemeinen Formel VI mit dem Phosphat der Formel V umgesetzt werden.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V ist in DE 39 29 217 bzw. WO91/05558 beschrieben.

Der allgemeinen Formel I ähnliche Verbindungen sind beschrieben in EP-A-0350287. Dort sind die entsprechenden 1,2-Diester des Glycerins beschrieben.

Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. (2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5'-chloruridin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester

2. (3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylsulfinyl-2-decyloxy)-1-propylester
3. (3'-Desoxy-3'-azido-thymidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylsulfonyl-2-decyloxy)-1-propylester
4. (2',3'-Didesoxycytidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
5. (2',3'-Didesoxyinosin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
6. (5-Fluoruridin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecyloxy-2-decyloxy)-1-propylester
7. (6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
8. (2-Chlor-2'-desoxyadenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decylmercapto)-1-propylester
9. (3'-Desoxy-2',3'-didehydrothymidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
10. (3'-Desoxy-3'-fluorthymidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylsulfinyl-2-decyloxy)-1-propylester
11. (2-Fluoradenin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
12. (2-Fluoradenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
13. (2-Amino-6-mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
14. (2-Chloradenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
15. (Cytosin-1- $\beta$ -D-arabinofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-decylmercapto-2-dodecyloxy)-1-propylester
16. (2',3'-Didesoxy-2-fluoradenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-undecyloxy-2-dodecyloxy)-1-propylester
17. (Adenin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-decylsulfonyl-2-dodecyloxy)-1-propylester
18. (Guanin-9- $\beta$ -D-arabinofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-decylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
19. [3-(2-Desoxy- $\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazol [4,5-d][1,3] diazepin-8-ol]-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-dodecyloxy)-1-propylester



20. (5-Fluoruridin)-5'-diphosphorsäure-(3-undecylmercapto-2-undecyloxy)-1-propylester
21. (2-Chlor-2'-desoxyadenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-undecylmercapto-2-undecyloxy)-1-propylester
22. (6-Mercaptopurin-9- $\beta$ -D-ribofuranosid)-5'-diphosphorsäure-(3-tridecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester
23. (3'-Desoxy-3'-fluoradenosin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-nonyloxy)-1-propylester

#### Beispiel 1

(3'-Azido-3'-desoxythymidin)-5'-diphosphorsäure-(3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester

---

Analog zu J. Lipid Res. 33, 1211 (1992) wurde die genannte Verbindung hergestellt, indem man eine Lösung von 9.93 g (20 mmol) Phosphorsäuremono (3-dodecylmercapto-2-decyloxy)-1-propylester in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Rühren bei RT zu 7.0 ml (80 mmol) Morpholin in 300 ml t-Butanol/1,5 ml Wasser tropft und zum Rückfluß erhitzt. Über 2 h wird dann eine Lösung aus 16.5 g (80 mmol) DCC in 400 ml t-Butanol zugegeben, weitere 6 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in 800 ml Wasser suspendiert und 3 x mit 300 ml t-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft, mehrfach mit Pyridin trockendestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

Durch Umsetzung von 5.35 g (20 mmol) AZT mit  $\text{POCl}_3$  in Gegenwart von Proton Sponge in Trimethylphosphat, Hydrolyse mit 1 M Triethylammoniumbicarbonat-Lösung, Eindampfen zur Trockene und Chromatographie des Rückstands an RP 18 mit  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  5/1 als Eluens erhält man AZT-Monophosphat.

Das rohe Morpholidat und das AZT-Monophosphat werden jeweils in 200 ml Pyridin gelöst, die Lösungen vereinigt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird

danach in 400 ml abs. Pyridin gelöst und unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 20 h bei 30°C gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels und Ausrühren mit t-Butylmethylether wird der Eindampfrückstand durch präp. Säulenchromatographie an RP 18 mit Methanol/0.01 M Acetat-Puffer 87/13 pH 5 als Eluens gereinigt. Ausbeute 8.8 g (59 % d. Th.). Paste R<sub>f</sub> = 0,45 (Methanol/H<sub>2</sub>O 85/15), RP 18-DC-Platten Merck 15685; R<sub>f</sub> = 0.32 (Dichlormethan/Methanol/Wasser 65/25/4 und R<sub>f</sub> = 0.13 (i-Propanol/Butylacetat/Eisessig/Wasser 5/3/1/1) auf die DC-Platten Merck 5719. Die Verbindung kann nach Lösen in Wasser mit konz. Ammoniak als Ammoniumsalz gefüllt werden. Schmp. 79-85°C.

#### Beispiel 2

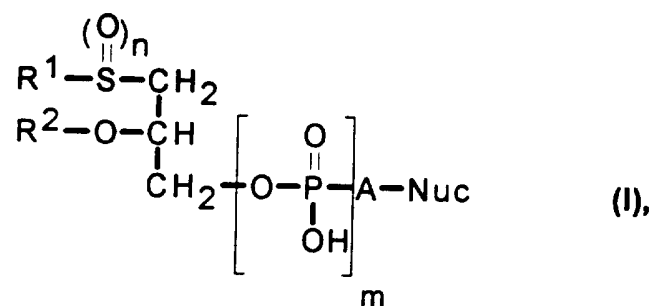
(3'-Desoxy-3'-fluorthymidin)-5'-diphosphorsäure-mono-(3-dodecylmercapto-2-decyl-oxy)-1-propylester

---

Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 1 aus dem beschriebenen Morpholidat-Rohprodukt und chromatographisch gereinigtem 3'-Desoxy-3'-fluorthymidin-Monophosphat hergestellt. Ausbeute 47 % d. Th., Paste R<sub>f</sub> = 0.42 (Methanol/H<sub>2</sub>O 85/15), RP 18-DC-Platten Merck.

## Patentansprüche

1. Phospholipid-Derivate von Nucleosiden der allgemeinen Formel I,



in der

$\text{R}^1$  einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 9-14 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylmercapto-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfinyl- oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfonyl-gruppen substituiert sein kann,

$\text{R}^2$  einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 8-12 Kohlenstoffatomen darstellt, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylmercapto-,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy-carbonyl- oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkylsulfonyl-gruppen substituiert sein kann,

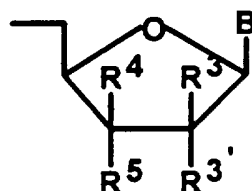
$m$  gleich 2 oder 3 ist,

$\text{A}$  eine Methylengruppe oder ein Sauerstoff darstellen kann,

$\text{Nuc}$  ein Nucleosid oder ein von einem Nucleosid-Derivat abgeleiteter Rest sein kann,

sowie deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen.

2. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  eine geradkettige  $C_{10}$ - $C_{14}$ -Alkylgruppe bedeutet, die noch durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy- oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.
3. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  eine geradkettige  $C_{10}$ - $C_{12}$ -Alkylgruppe bedeutet, die noch durch eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe oder eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.
4. Phospholipid-Derivate nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest Nuc ein Nucleosid-Derivat bedeutet, das über die 5'-Position an die Pyrophosphorsäure des lipophilen Teils der Formel I gebunden ist, wobei Nuc ein Nucleosid oder Nucleosid-Derivat der Formel II darstellt



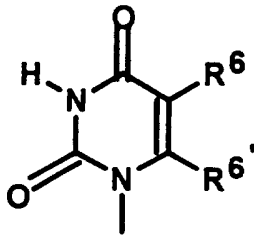
(II),

wobei

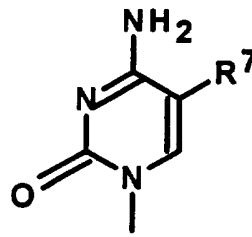
$R^3, R^{3'}$  Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxygruppe,

$R^4, R^5$  jeweils Wasserstoff oder einer der Reste  $R^4$  und  $R^5$  Halogen, eine Hydroxy-, eine Cyano- oder eine Azidogruppe bedeuten und außerdem  $R^3$  und  $R^4$  eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen können,

B eine der folgenden Verbindungen der Formel III bedeutet:

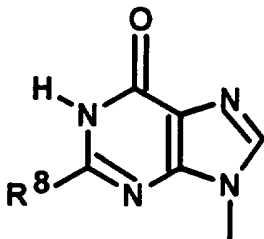


(IIIa)

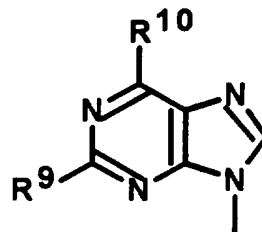


(IIIb)

(III),



(IIIc)



(IIIId)

wobei

$R^6$  Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, ein  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, ein  $C_2$ - $C_3$ -Alkynylrest oder Halogen sein kann,

$R^{6'}$  Wasserstoff oder einen Benzyl- oder Phenylthioest sein kann,

$R^7$  Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, ein  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest, der gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, ein  $C_2$ - $C_3$ -Alkynylrest oder Halogen sein kann,

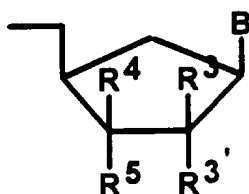
$R^8$  Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, oder eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe sein kann,

$R^9$  Wasserstoff, Halogen oder eine Aminogruppe sein kann, und

$R^{10}$  Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmercapto, Mercapto oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch  $C_1$ - $C_6$ -

Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl- und/oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, Aryl-, Hetaryl-, Aralkyl- oder Hetarylalkylgruppen, die gegebenenfalls im Aryl- oder Hetarylrest noch durch eine oder mehrere Hydroxy-, Methoxy- oder Alkylgruppen oder Halogen substituiert sein können, oder Allyl, das gegebenenfalls mit Mono- oder Dialkyl- oder Alkoxygruppen substituiert sein kann;

oder Nuc einen carbocyclischen Rest der Formel IV



(IV),

oder ein Cyclobutan-, Oxetanzinrest oder ein von Seco-Nucleosid-Derivaten abgeleiteter Rest vom Typ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-B oder -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-B darstellt, wobei R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und B die oben angegebenen Bedeutungen haben.

5. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste Cyano, Hydroxy, Azido oder Halogen bedeutet, wobei R<sup>5</sup> insbesondere Hydroxy bedeutet.
6. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß einer der beiden Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>3'</sup> Hydroxy bedeutet, wenn der jeweils andere Rest Wasserstoff darstellt, oder R<sup>3</sup> und R<sup>3'</sup> gleichzeitig Wasserstoff oder Halogen bedeuten.
7. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom darstellen und R<sup>5</sup> gleich Hydroxy, Cyano, Azido oder Fluor ist, oder R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff ist und R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> eine weitere Bindung zwischen C-2' und C-3' darstellen, sowie die Arabino- und Ribofuranoside.
8. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in den Basen B der Formel III R<sup>6</sup> bzw. R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl oder Butylrest, einen Ethinyl-, Propinyl-, Vinyl- oder Propenylrest, oder ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet.

9. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in den Basen B der Formel III R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylrest, eine Aminogruppe oder ein Halogenatom wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, bedeutet.
10. Phospholipid-Derivate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in den Basen B der Formel III R<sup>10</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, einen Mercaptoest, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercaptogruppe oder eine Aminogruppe bedeutet, wobei die Aminogruppe mono- oder disubstituiert sein kann durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, eine Hydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest, Aryl oder einen Aralkylrest, wobei der Arylrest jeweils durch eine oder mehrere Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppen oder durch Halogenatome substituiert sein kann; oder die Aminogruppe substituiert sein kann durch einen Hetarylalkyl- oder Hetarylrest.
11. Arzneimittel enthaltend Phospholipid-Derivate der Formel I nach einem der Ansprüche 1-10 neben physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler, antiretroviraler oder antitumorale Wirkung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT, EP 96/00653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07H19/10 C07H19/207 A61K31/70

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 6 C07H A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 5, 1990, WASHINGTON US, pages 1380-1386, XP002005552 HONG C I ET AL: "Nucleoside conjugates. 11. Synthesis and antitumor activity of 1-.beta.-D-arabinofuranosylcytosine and cytidine conjugates of thioether lipids" see page 1380	1-12
Y	--- DE,A,40 26 265 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 February 1992 see claims	1-12
X	--- WO,A,91 19726 (UNIV WAKE FOREST ) 26 December 1991 cited in the application see claims	1-12
	--- -/--	

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

14 June 1996

Date of mailing of the international search report

2 1. 06. 96

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

Day, G



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 96/00653

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 4, 1991, WASHINGTON US, pages 1408-1414, XP002005553 PIANTADOSI C ET AL: "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity" see page 1409 -----</p>	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT, EP 96/00653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4026265	27-02-92	AT-T- 114316	15-12-94
		AU-B- 654670	17-11-94
		AU-B- 8325191	17-03-92
		CA-A- 2090024	21-02-92
		CN-A- 1059149	04-03-92
		DE-D- 59103595	05-01-95
		WO-A- 9203462	05-03-92
		EP-A- 0545966	16-06-93
		ES-T- 2066461	01-03-95
		JP-T- 6500543	20-01-94
		SK-A- 9293	07-07-93
		-----	
WO-A-9119726	26-12-91	AT-T- 137242	15-05-96
		AU-B- 660417	29-06-95
		AU-B- 8059791	07-01-92
		CA-A- 2085354	16-12-91
		DE-D- 69119074	30-05-96
		EP-A- 0533825	31-03-93
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07H19/10 C07H19/207 A61K31/70

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07H A61K

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)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 33, Nr. 5, 1990, WASHINGTON US, Seiten 1380-1386, XP002005552 HONG C I ET AL: "Nucleoside conjugates. 11. Synthesis and antitumor activity of 1-.beta.-D-arabinofuranosylcytosine and cytidine conjugates of thioether lipids" siehe Seite 1380	1-12
Y	--- DE,A,40 26 265 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. Februar 1992 siehe Ansprüche	1-12
X	--- WO,A,91 19726 (UNIV WAKE FOREST ) 26. Dezember 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1-12
	--- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

14. Juni 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21.06.96

Name und Postanschrift der Internationale 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

Day, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, Nr. 4, 1991, WASHINGTON US, Seiten 1408-1414, XP002005553 PIANTADOSI C ET AL: "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV-1 activity" siehe Seite 1409 -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/00653

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4026265	27-02-92	AT-T- 114316	15-12-94
		AU-B- 654670	17-11-94
		AU-B- 8325191	17-03-92
		CA-A- 2090024	21-02-92
		CN-A- 1059149	04-03-92
		DE-D- 59103595	05-01-95
		WO-A- 9203462	05-03-92
		EP-A- 0545966	16-06-93
		ES-T- 2066461	01-03-95
		JP-T- 6500543	20-01-94
		SK-A- 9293	07-07-93
		-----	
WO-A-9119726	26-12-91	AT-T- 137242	15-05-96
		AU-B- 660417	29-06-95
		AU-B- 8059791	07-01-92
		CA-A- 2085354	16-12-91
		DE-D- 69119074	30-05-96
		EP-A- 0533825	31-03-93
-----			