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

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07H 19/10, 19/20, C07F 9/10 C07F 9/117

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/16092

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. August 1993 (19.08.93)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00295

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 1993 (08.02.93)

(30) Prioritätsdaten:
P 42 04 031.0 12. Februar 1992 (12.02.92) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* HERRMANN, Dieter [DE/DE]; An der Neckarspitze 13, D-6900 Heidelberg (DE). MERTENS, Alfred [DE/DE]; Beethovenstr. 20, D-6905 Schriesheim (DE). ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE).

(74) Anwälte: MINK, Reinhold usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

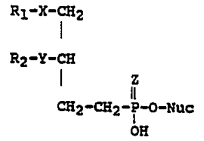
(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NEW LIPOPHOSPHONIC ACID-NUCLEOSIDE CONJUGATES AND THEIR USE AS ANTIVIRAL MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE LIPIDPHOSPHONSÄURE-NUCLEOSID-KONJUGATE SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract



(I)

New phospholipidic derivates of nucleosides have general formula (I), in which R_1 is a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl chain with 1-20 carbon atoms, which may if required be substituted one or several times by phenyl, halogen, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylmercapto, C_1-C_6-alkoxycarbonyl, C_1-C_6-alkylsulfinyl or C_1-C_6-alkylsulfonyl groups; R_2 is a straight or branched, saturated or unsaturated alkyl chain with 1-20 carbon atoms, which may if required be substituted one or several times by phenyl, halogen, C_1-C_6-alkoxy, C_1-C_6-alkylmercapto, C_1-C_6-alkoxycarbonyl or C_1-C_6-alkylsulfonyl groups; X is a valency bond, oxygen, sulphur, the sulfinyl or the sulfonyl group; Y is a valency bond, an oxygen or sulphur atom; Z can be oxygen or sulphur, and Nuc is a residue derived from a nucleoside derivate. Also disclosed are the tautomers of these compounds and their physiologically tolerable salts of inorganic and organic acids or bases, as well as a process for preparing the same and medicaments containing these compounds.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Phospholipid-Derivate von Nucleosiden der allgemeinen Formel (I), in der R_1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl-, C_1-C_6-Alkylsulfinyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann, R_2 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann, X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe darstellt, Y ein Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z Sauerstoff oder Schwefel sein kann, und Nuc ein von einem Nucleosid-Derivat abgeleiteter Rest darstellt, deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

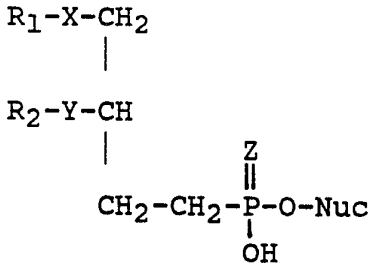
FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	**FR**	France	**MR**	Mauritania
AU	Australia	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GB**	United Kingdom	**NL**	Netherlands
BE	Belgium	**GN**	Guinea	**NO**	Norway
BF	Burkina Faso	**GR**	Greece	**NZ**	New Zealand
BG	Bulgaria	**HU**	Hungary	**PL**	Poland
BJ	Benin	**IE**	Ireland	**PT**	Portugal
BR	Brazil	**IT**	Italy	**RO**	Romania
CA	Canada	**JP**	Japan	**RU**	Russian Federation
CF	Central African Republic	**KP**	Democratic People's Republic of Korea	**SD**	Sudan
CG	Congo			**SE**	Sweden
CH	Switzerland	**KR**	Republic of Korea	**SK**	Slovak Republic
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kazakhstan	**SN**	Senegal
CM	Cameroon	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Soviet Union
CS	Czechoslovakia	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Chad
CZ	Czech Republic	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Germany	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DK	Denmark	**MG**	Madagascar	**US**	United States of America
ES	Spain	**ML**	Mali	**VN**	Viet Nam
FI	Finland	**MN**	Mongolia		

Neue Lipidphosphonsäure-Nucleosid-Konjugate sowie deren Verwendung als antivirale Arzneimittel

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



(I),

in der

R_1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl-, C_1-C_6-Alkylsulfinyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

R_2 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe darstellt,

Y ein Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,

Z Sauerstoff oder Schwefel sein kann, und

Nuc ein von einem Nucleosid-Derivat abgeleiteter Rest darstellt,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren bzw. Basen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung 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 J. Biol. Chem. 265, 6112 (1990) und EP 0350 287 ist die Herstellung und Verwendung von Liponucleotiden als antivirale Arzneimittel beschrieben. Untersucht und synthetisiert wurden hier aber nur die an bekannte Nucleoside, wie z.B. AZT (Azidothymidin) und ddC (2',3'-Dideoxycytidin), gekoppelten Dimyristoylphosphatidyl- und Dipalmitoylphosphatidylreste mit ihrer Fettsäureesterstruktur.

In J. Med. Chem. 33, 1380 (1990) sind Nucleosid-Konjugate von Thioetherlipiden mit Cytidindiphosphat beschrieben, die eine antitumorale Wirkung aufweisen und Verwendung in der Onkologie finden könnten.

In Chem. Pharm. Bull. 36, 209 (1988) sind 5'-(3-SN-Phosphatidyl)nucleoside mit antileukämischer Aktivität beschrieben sowie deren enzymatische Synthese aus den entsprechenden Nucleosiden und Phosphocholinen in Gegenwart von Phospholipase D mit Transferaseaktivität.

In J. Med. Chem. 34, 1408 (1991) sind ebenfalls Nucleosid-Konjugte mit einer Anti-HIV-1-Aktivität beschrieben, die in sn-2-Stellung des Lipidteils durch Methoxy oder Ethoxy substituiert sind.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen ebenfalls 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, Papova-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.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Vermehrung von DNA- bzw. RNA-Viren in vivo, z.B. im FVL-Modell an der Maus, besser hemmen, als die bisher bekannten Liponucleotide. Von besonderem therapeutischem Interesse ist die Hemmwirkung auf das HI-Virus, dem Verursacher der Immunschwäche-Erkrankung AIDS. Zur Behandlung von AIDS ist heute nur 3'-Azido-3'desoxythymidin (DE-A-

3608606) bei AIDS Patienten zugelassen. Jedoch machen toxische Nebenwirkungen des 3'-Azido-3'-desoxythymidins auf das Knochenmark bei etwa 50 % der behandelten Patienten Bluttransfusionen erforderlich. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzten diese Nachteile nicht. Sie wirken antiviral, ohne in pharmakologisch relevanten Dosen cytotoxisch zu sein.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutischen Zubereitungen können auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe der oben genannten Infektionen eingesetzt werden. Beispiele dieser weiteren Arzneimittel beinhalten Mittel, die zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-Infektionen oder diese Krankheit begleitende Erkrankungen einsetzbar sind wie 3'-Azido-3'-desoxythymidin, 2',3'-Didesoxynukleoside wie z.B. 2',3'-Didesoxycytidin, 2',3'-Didesoxyadenosin und 2',3'-Didesoxyinosin, acyclische Nukleoside (z. B. Acyclovir) oder nichtnukleosidische RT-Inhibitoren, wie z. B. HEPT, Nevirapin oder L-697,661 und entsprechende Derivate. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und das andere Arzneimittel können jeweils einzeln, gleichzeitig gegebenenfalls in einer einzigen oder zwei getrennten Formulierungen oder zu unterschiedlichen Zeiten verabreicht werden.

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.

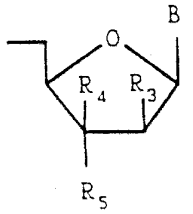
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können basische Gruppen, insbesondere Amino-Gruppen enthalten, die mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren in Säureadditionssalze überführt werden können. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,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

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-Alkoxysubstituenten 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_{14}-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-, Dodecyl-, Tridecyl- oder Tetradecylgruppe dar. Als C_1-C_6-Alkoxysubstituenten 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.

X ist bevorzugt gleich Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl und Y gleich Sauerstoff. Z ist bevorzugt ein Sauerstoffatom.

Der Rest Nuc steht für einen nucleosidischen Rest, der über die 5'-Position an die Phosphonsäure des lipophilen Teils der Formel I gebunden ist. Als nucleosidische Reste kommen beispielsweise die folgenden von Nucleosiden oder Nucleosid-Analoga abgeleiteten Reste in Frage,



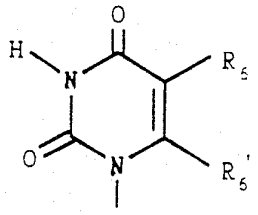
(II)

wobei

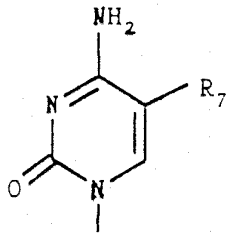
R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

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 basische Gruppe der Formel III aus der Reihe der Purin- oder Pyrimidinbasen bedeutet

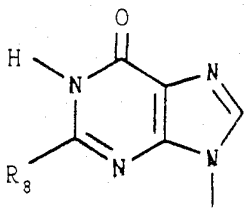


(IIIa)

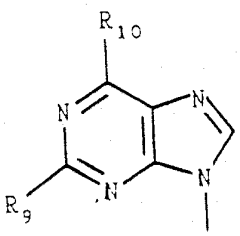


(IIIb)

(III),



(IIIc)



(IIId)

wobei

R_6 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

R_6' ein Wasserstoffatom oder ein Benzyl- oder Phenylthiorest sein kann,

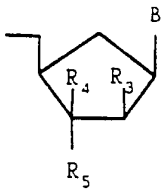
R_7 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

R_8 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogen, oder eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe sein kann,

R_9 Wasserstoff oder eine Aminogruppe sein kann, und

R_{10} Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkylmercapto, oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch C_1-C_6-Alkyl-, C_1-C_6-Alkoxy-, Hydroxy-C_2-C_6-alkyl- und/oder C_3-C_6-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.

Nuc kann auch ein carbocyclischer Rest sein vom Typ



(IV)

oder ein Cyclobutan-, Oxetanozin-rest oder ein von Seco-Nucleosid-Derivaten abgeleiteter Rest vom Typ $-CH_2-CH_2-O-CH_2-B$ oder $-CH_2-O-CH_2-CH_2-B$, wie z.B. in WO90/09998 oder

WO90/09999 beschrieben, wobei R_3, R_4, R_5 und B die oben angegebene Bedeutung haben.

Insbesondere kommen für Nuc solche Nucleosid-Analoga in Frage, die sich von den bekannten antiviral wirkenden Verbindungen, wie z. B. Carbovir (carbocyclisches Cyclopentanderivat von 2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-guanosin), HEPT (1-[(2-Hydroxyethoxy)-methyl]-6-phenylthio-thymin) und dessen Derivate, Ganciclovir, Azidothymidin (AZT) oder Acyclovir ableiten. In diesem Sinne bedeutet Nuc insbesondere den Rest $-CH_2-CH(CH_2OH)-O-CH_2-B$ oder $-CH_2-CH_2-O-CH_2-B$, wobei B eine Gruppe der Formel III c mit R_8 = Amino darstellt.

R_4 und R_5 bedeuten vorzugsweise jeweils Wasserstoff oder einer der beiden Reste ist bevorzugt eine Cyano- oder Azidogruppe oder ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom darstellen und R_5 gleich 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.

In den Basen B der allgemeinen Formel III bedeuten die Reste R_6 bzw. R_7 bevorzugt ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Ethyl-, Propyl oder Butylrest, 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 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, 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_1-C_6-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.

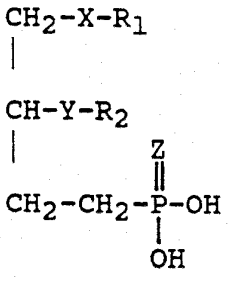
Bevorzugt eignen sich zur Herstellung der Lipid-Nucleotid-Konjugate der Formel I insbesondere die folgenden Nucleoside als Kopplungskomponente:

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^6-(o-methylbenzyl)adenosin
2',3'-Didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-(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

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

1. eine Verbindung der allgemeinen Formel V,

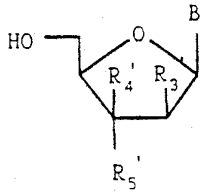


(V),

in der R_1, R_2, X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,

Nuc- OH (VI)

in der Nuc die oben angegebene Bedeutung besitzt, vorzugsweise eine Gruppe der Formel (VIa) bedeutet,

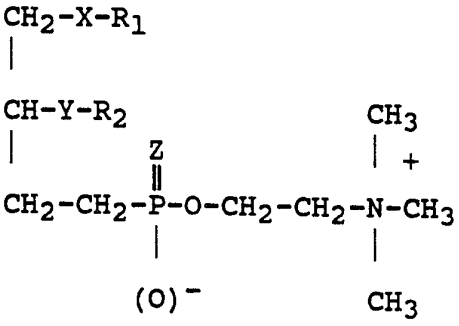


(VIa)

in der R_3' Wasserstoff oder eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe darstellt und R_4' u. R_5' jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Azido-, eine 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 oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie z. B. eines gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonsäurechlorids, vorzugsweise 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid, und einer tert. Stickstoffbase, z. B. Pyridin oder Lutidin, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, oder direkt in abs. Pyridin zur Reaktion bringt und nach erfolgter Hydrolyse gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppen abspaltet, oder

2. eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII),

in der R_1, R_2, X, Y und Z die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI bwz. VIa, in der R_3', R_4', R_5' und B die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart von Phospholipase D in einem inerten Lösungsmittel, wie

z. B. Chloroform, in Gegenwart eines geeigneten Puffers zur Reaktion bringt und nach erfolgter Reaktion gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppe abspaltet.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V und VII erfolgt analog zu Lipids 22, 947 (1987) und J. Med. Chem. 34, 1377 (1991).

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel VI bzw. VIa sind beschrieben z. B. in der EP-A 0 286 028 und WO 90/08147.

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, Calziumphosphat, 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. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-3'-fluor-5-chloruridin)ester

2. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-azido-thymidin)ester

3. 4-Dodecylsulfonyl-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-azido-thymidin)ester

4. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxycytidin)ester

5. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyinosin)ester

6. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyguanosin)ester

7. 4-Dodecylmercapto-2-decyloxybutanthiophosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyadenosin)ester

8. 4-Dodecyloxy-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-thymidin)ester

9. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-2',3'-didehydrothymidin)ester

10. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-fluorthymidin)ester

11. 4-Dodecylmercapto-2-decyloxybutanthiophosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-3'-azidoguanosin)ester

12. 4-Dodecylmercapto-3-decylmercaptobutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-3'-fluor-2,6-diaminopurinribosid)ester

13. 4-Dodecyloxy-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-[2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-(2-methylpropyl)-adenosin]ester

14. 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-[2',3'-didesoxy-2',3'-didehydro-N^6-(o-methylbenzyl)-adenosin]ester

15. 4-Decylmercapto-3-dodecyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-2',3'-didehydrocytidin)ester

16. 4-Undecylmercapto-3-dodecyloxybutanthiophosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-3'-fluoradenosin)ester

17. 4-Decylsulfonyl-3-dodecyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxy-3'-azidouridin)ester

18. 4-Undecyloxy-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxycytidin)ester

19. 4-Dodecyloxy-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-fluorthymidin)ester

20. 4-Dodecylmercapto-3-dodecyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyinosin)ester

21. 4-Tetradecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-azidothymidin)ester

22. 4-Pentadecylmercapto-3-decyloxybutanthiophosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-azidothymidin)ester

23. 4-Tridecylmercapto-3-decylmercaptobutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyinosin)ester

24. 4-Dodecylmercapto-3-octyloxybutanphosphonsäure-5'-(2',3'-didesoxyinosin)ester

Beispiel 1

4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure-5'-(3'-desoxy-3'-azidothymidin)ester

3 g (6.1 mmol) 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure und 1.63 g (6.1 mmol) AZT wurden zweimal mit je 30 ml abs. Pyridin versetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml abs. Pyridin gelöst, unter Stickstoff mit 5.45 g (18 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonsäurechlorid versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wurden 15 ml Wasser zugegeben, die Mischung weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 mit einem linearen Gradienten von Dichlormethan zu Dichlormethan/Methanol 7.5/2.5 als Eluens gereinigt. Ausbeute 2.75 g (61 % d. Th.), Öl. R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH 8/2), Rf = 0.60 (CH_2Cl_2/MeOH/H_2O 6.5/2.5/0.4) auf DC-Platten Merck 5715, Kieselgel 60 F.

Die 4-Dodecylmercapto-3-decyloxybutanphosphonsäure wurde aus literaturbekanntem 3-Epoxybutanphosphonsäurediethylester (Synth. Commun. 487, 1979) durch Umsetzung mit Dodecylmercaptan, anschließende Reaktion des Alkoholats von 4-Dodecylmercapto-3-hydroxybutanphosphonsäurediethylesters mit Decylbromid und Verseifung des Phosphonsäurediethylesters mittels Trimethylsilylbromid und Wasser hergestellt.

Beispiel 2

Wirksamkeit und Verträglichkeit im Friend-Virus-Leukämie-Modell

Weibliche Balb/c-Mäuse, 6 - 8 Wochen alt (Iffa Credo), wurden pro Tier jeweils 0,2 ml eines virushaltigen Milzüberstandes am Tag 0 i.p. inokuliert. Die Tiere wurden täglich von Tag 0 (Beginn: 1 h nach Virusinokulation) bis Tag 13 i.p. mit der zu untersuchenden Substanz in Dosen von 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, und 50 mg pro kg therapiert.

Vor Therapiebeginn sowie am Tag 13 wurden die Parameter Körpergewicht und kleines Blutbild (WBC, RBC, Hb, Hkt, Plt) sowie am Tag 14 nach dem Töten der Tiere die individuellen Milzgewichte als Parameter für die Virämie bestimmt.

Tabelle: Einfluß der Testsubstanzen auf die FV-Leukämie in vivo: Mittleres Milzgewicht am Tag + 14 nach Virusinokulation

Substanz	Dosis (mg/kg/Tag)[1)]	Milzgewicht (g)[2)]	n
Kontrolle I (ohne Virus ohne Therapie)	-	0.08 ± 0.01	(5)
Kontrolle II (Virus 1:10, PBS)	-	1.24 ± 0.22	(10)
AZT	6.25	0.62 ± 0.32	(5)
AZT	12.5	0.30 ± 0.11	(5)
AZT	25	0.25 ± 0.07	(5)

1) Therapie täglich i.p. Tag 0 (+ 1 h) - Tag + 13; Tag 14;

2) $\bar{X} \pm$ SEM, n = Anzahl der Tiere/Gruppe

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden nach dem gleichen Schema wie für AZT untersucht. Aus den erhaltenen Ergebnissen geht hervor, daß die untersuchten Substanzen einen dosisabhängigen Effekt auf die virusbedingte Splenomegalie besitzen, und somit bei der Therapie von retroviralen Infektionen einsetzbar sind.

Beispiel 3

Wirksamkeit in der HIV-infizierten Zellkultur

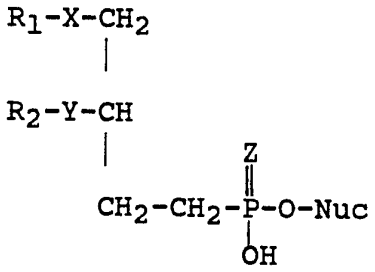
Routinemäßig wurden im MT2-System in Mikrotiterplatten mit mind. 4 Konzentrationen Dreifachbestimmungen weitgehend automatisch (Biomek von Beckman) durchgeführt (Standardabweichung < 5 %). In Parallelansätzen wurde sowohl die Toxizität (Zellen + Substanz) als auch die antivirale Wirkung (Zellen + Substanz + Virus) bestimmt.

MT2-Zellen wurden mit der zu untersuchenden Substanz vorinkubiert und mit HIV-1 (HTLV-III-B, MOI 0,03) infiziert. Der Überstand wurde abgenommen, durch Medium (inkl. Substanz) ersetzt und 7 Tage inkubiert.

Danach erfolgte eine Auswertung nach zytopatischem Effekt (Syncytien), MTT-Test (Vitalität der Zellen) und Überführung des Überstandes zur Neuinfektion.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



(I),

in der

R_1 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl-, C_1-C_6-Alkylsulfinyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

R_2 eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylkette mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy-, C_1-C_6-Alkylmercapto-, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl- oder C_1-C_6-Alkylsulfonylgruppen substituiert sein kann,

X einen Valenzstrich, Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl-oder die Sulfonylgruppe darstellt

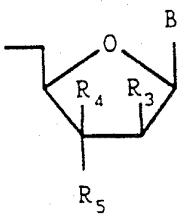
Y ein Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,

Z Sauerstoff oder Schwefel sein kann, und

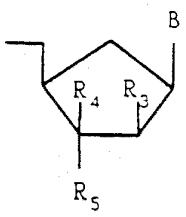
Nuc ein Nucleosid-Derivat darstellt,

deren Tautomere und deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer und organischer Säuren oder Basen.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Nuc ein nucleosidischer Rest der Formel II oder IV



(II)



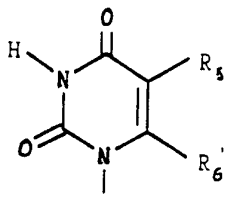
(IV)

ist, wobei

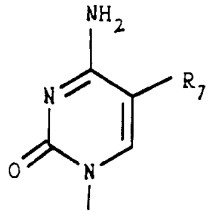
R_3 Wasserstoff oder eine Hydroxygruppe,

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 basische Gruppe der Formel III darstellt

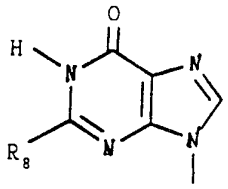


(IIIa)

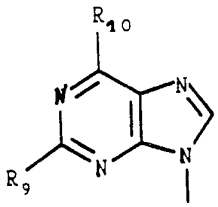


(IIIb)

(III),



(IIIc)



(IIId)

wobei

R_6 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen sein kann,

R_6' ein Wasserstoffatom oder ein Benzyl- oder Phenylthiorest sein kann,

R_7 Wasserstoff, eine Alkylkette mit 1-4 Kohlenstoffatomen 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 oder eine Aminogruppe sein kann, und

R_{10} Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_6-Alkylmercapto, oder eine Aminogruppe, die mono- oder disubstituiert sein kann durch C_1-C_6-Alkyl-, C_1-C_6-

Alkoxy-, Hydroxy-C_2-C_6-alkyl-und/oder C_3-C_6-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 ein Cyclobutan-, Oxetanozin- oder ein von Seco-Nucleosid-Derivaten abgeleiteter Rest vom Typ $-CH_2-CH_2-O-CH_2-B$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-B$ oder $-CH_2-CH(CH_2OH)-O-CH_2-B$ ist, wobei B die oben angegebene Bedeutung besitzt.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 eine C_{10}-C_{14}-Alkylgruppe bedeutet, die durch eine C_1-C_6-Alkoxy- oder C_1-C_6-Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 eine C_{10}-C_{14}-Alkylgruppe bedeutet, die durch eine C_1-C_6-Alkoxy- oder C_1-C_6-Alkylmercaptogruppe substituiert sein kann.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 2 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 und R_4 jeweils ein Wasserstoffatom oder R_3 und R_4 gemeinsam eine Bindung darstellen.

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 2 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 ein Wasserstoffatom oder Fluoratom, oder eine Cyano- oder Azidogruppe darstellt.

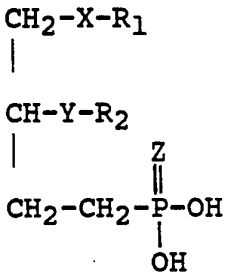
7. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 2 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_6 ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe bedeutet und R_6' ein Wasserstoffatom darstellt.

8. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 2 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_8 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Aminogruppe bedeutet.

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 2 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_{10} ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine C_1-C_6-Alkoxy- oder Aminogruppe darstellt.

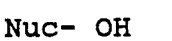
10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß man

1. eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



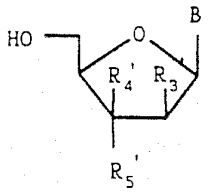
(V),

in der R_1, R_2, X, Y und Z die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



(VI)

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

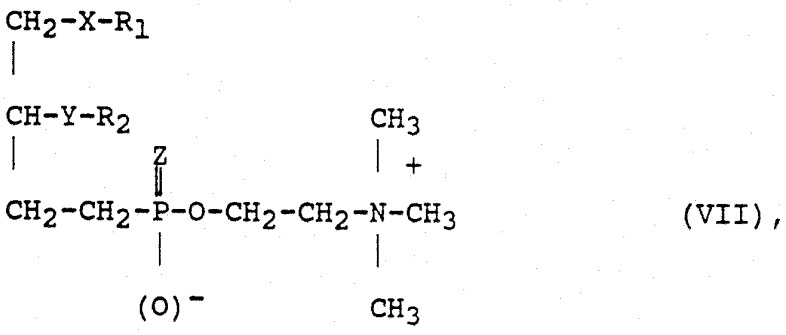


(VIa)

in der R_3' Wasserstoff oder eine durch eine dem Fachmann geläufige Sauerstoffschutzgruppe geschützte Hydroxygruppe darstellt und R_4' u. R_5' jeweils Wasserstoff, Halogen, eine Azido-, eine 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 oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

in Gegenwart eines Kondensationsmittels und einer tert. Stickstoffbase, z. B. Pyridin oder Lutidin, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, oder direkt in abs. Pyridin zur Reaktion bringt und nach erfolgter Hydrolyse gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppen abspaltet, oder

2. eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII),

in der R_1, R_2, X, Y und Z die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI bwz. VIa, in der R_3', R_4', R_5' und B die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Gegenwart von Phospholipase D in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Chloroform, in Gegenwart eines geeigneten Puffers zur Reaktion bringt und nach erfolgter Reaktion gegebenenfalls entsprechend den in der Nucleosidchemie üblichen Verfahren die Sauerstoffschutzgruppe abspaltet.

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9 neben pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 - 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von viralen oder retroviralen Infektionen oder durch diese Infektionen verursachten Erkrankungen.

13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen zu pharmazeutischen Darreichungsformen verarbeitet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/00295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 C07H19/10; C07H19/20; C07F9/10; C07F9/117

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)

Int. Cl. 5 C07H; C07F

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 practicable, 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	US, A, 4291024 (J.G. TURCOTTE) 22 September 1981 see the whole document	1-13
Y	WO, A, 9000555 (VICAL INC.) 25 January 1990 (cited in the application) see abstract	1-13
Y	WO, A, 8600309 (HEALTH RESEARCH INC.) 16 January 1986	1-13
P,A	WO, A, 9203462 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5 March 1992	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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	Date of mailing of the international search report
31 March 1993 (31.03.93)	28 April 1993 (28.04.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9300295
SA 69716

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 31/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4291024	22-09-81	None		
WO-A-9000555	25-01-90	AU-B-	620901	27-02-92
		AU-A-	3967689	05-02-90
		EP-A-	0350287	10-01-90
		JP-T-	4501255	05-03-92
WO-A-8600309	16-01-86	US-A-	4622392	11-11-86
		AU-A-	4494685	24-01-86
		EP-A-	0183843	11-06-86
WO-A-9203462	05-03-92	DE-A-	4026265	27-02-92
		AU-A-	8325191	17-03-92
		CN-A-	1059149	04-03-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 93/00295

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

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

Int.Kl. 5 C07H19/10; C07H19/20; C07F9/10; C07F9/117

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff [7]

Klassifikationssytem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C07H ; C07F

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen [8]

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN [9]

Art.°	Kennzeichnung der Veröffentlichung [11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile [12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
Y	US,A,4 291 024 (J.G.TURCOTTE) 22. September 1981 siehe das ganze Dokument	1-13
Y	WO,A,9 000 555 (VICAL INC.) 25. Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung	1-13
Y	WO,A,8 600 309 (HEALTH RESEARCH INC.) 16. Januar 1986	1-13
P,A	WO,A,9 203 462 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 5. März 1992	1-13

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen [10] :

"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 ausgefuhrt)

"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 kolidiert, 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 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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
31.MAERZ 1993	28. 04. 93
Internationale Recherchenbehörde	**Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten**
EUROPAISCHES PATENTAMT	SCOTT J.R.

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300295
SA 69716

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 31/03/93
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US-A-4291024	22-09-81	Keine		
WO-A-9000555	25-01-90	AU-B-	620901	27-02-92
		AU-A-	3967689	05-02-90
		EP-A-	0350287	10-01-90
		JP-T-	4501255	05-03-92
WO-A-8600309	16-01-86	US-A-	4622392	11-11-86
		AU-A-	4494685	24-01-86
		EP-A-	0183843	11-06-86
WO-A-9203462	05-03-92	DE-A-	4026265	27-02-92
		AU-A-	8325191	17-03-92
		CN-A-	1059149	04-03-92

EPO FORM P0473