

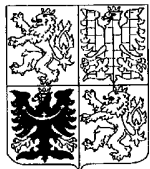
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3499

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.1998 09.06.1998**
22.09.1998 22.09.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19816196 1998/19825585**
1998/19843222 1998/19843223

(33) Země priority: **DE DE DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02462**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/52515**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/662

A 61 P 31/12

A 61 P 33/00

A 61 P 31/00

(71) Přihlašovatel:

JOMAA Hassan, Giessen, DE;

(72) Původce:

Jomaa Hassan, Giessen, DE;

(74) Zástupce:

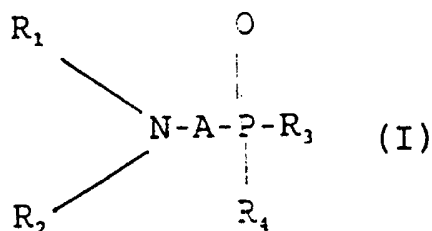
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití organofosforových sloučenin k léčbě a
profylaxi infekcí**

(57) Anotace:

Toto řešení se týká použití organofosforových sloučenin obecného vzorce (I) pro přípravu farmaceutické kompozice určené pro terapeutickou léčbu a profylaxi infekcí u lidí a zvířat vyvolaných viry, houbami a parazity,



Použití organofosforových sloučenin k léčbě a profylaxi infekcí

Oblast techniky

Vynález se týká použití organofosforových sloučenin a jejich solí, esterů a amidů, při léčbě a profylaxi infekcí vyvolaných viry, houbami a parazity u lidí a zvířat. Organofosforové sloučeniny podle vynálezu zahrnují deriváty kyseliny fosfonové, fosfinoylové deriváty a deriváty kyseliny fosfinové.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že aminouhlovodíkové deriváty kyseliny fosfonové a některé jejich estery a soli nacházejí uplatnění ve farmaceutických kompozicích. Dosud se však v literatuře uvádí pouze antimikrobiální účinnost vůči bakteriím u lidí a vůči houbám u rostlin (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 a US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Další sloučeniny z výše uvedené skupiny byly popsány jako herbicidy (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), jako prostředky pro hubení řas (US 3 887 353), jako regulátory růstu rostlin (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) a jako reakční činidla při výrobě barviv (US 4 051 175). V DE 27 33 658 A1 je popsáno použití aminouhlovodíkových derivátů kyseliny fosfonové při léčbě chorob vyvolaných bakteriemi. I když v úvodní části popisu výše uvedeného spisu se píše o mikrobiální účinnosti vůči patogenním mikroorganismům, z celkového kontextu je zřejmé, že vynález se

týká výlučně bakterií. Na straně 16 uvedeného spisu se ve druhém odstavci "antimikrobiální účinnost" definuje jako "antibakteriální účinnost".

Vývoj přípravků umožňujících zlepšení dosavadní léčby lidí a zvířat a ochrany rostlin, které by byly nejen velmi účinné, ale na rozdíl od jiných farmaceutických kompozic a prostředků pro ochranu rostlin, by měly menší nežádoucí účinky s menším rizikem na zdraví lidí, je velmi žádoucí.

Cílem předloženého vynálezu je poskytnout sloučeninu splňující výše uvedené podmínky v případě infekcí vyvolaných viry, houbami a parazity u lidí a zvířat.

Výše uvedený cíl byl zcela překvapivým způsobem dosažen skupinou sloučenin podle nároku 1 patentových nároků. Tato skupina sloučenin má antiinfekční účinek vůči virům, houbám a jednobuněčným a vícebuněčným parazitům. Definice parazitů v souvislosti s předloženým vynálezem je na základě odborného názvosloví. To znamená, že jednobuněčnými parazity se rozumí výlučně prvoci.

Podstata vynálezu

Organofosforové sloučeniny pro použití podle vynálezu mají obecný vzorec (I):



kde R_1 a R_2 mají stejný nebo různý význam a znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogen, OX_1 , a OX_2 , kde X_1 a X_2 mohou mít stejný nebo různý význam zvolený ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál,

A znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující alkylen, alkenylen a hydroxyalkylen,

R_3 a R_4 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogen, OX_3 a OX_4 ,

kde X_3 a X_4 znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl,

substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, silyl, kationt organické nebo anorganické baze, zejména kov první, druhé nebo třetí hlavní skupiny periodické soustavy prvků, amonium, substituované amonné sloučeniny a amonné sloučeniny odvozené ethylendiaminu nebo od aminokyselin,

a jejich farmaceuticky přijatelné sole, estery, amidy a sole esterů.

Zvláště výhodné jsou deriváty kyseliny fosfonové.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (II):



kde

X_1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný acyl, substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný aralkyl,

substituovaný nebo nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál;

R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam stejný jako je význam uvedený pro obecný vzorec (I).

A zvláště výhodně znamená řetězec o třech atomech uhlíku, který připojuje atom dusíku k atomu fosforu.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce (II) jsou sloučeniny, ve kterých R_2 = acyl, zejména acetyl, R_3 = vodík, methyl nebo ethyl, R_4 = vodík, methyl, ethyl nebo OX_4 , kde X_4 = vodík, sodík, draslík, methyl, ethyl, X_1 = H a A = alkylen, alkenylen nebo hydroxyalkylen. Zvláště dobrých výsledků se dosahuje, jestliže R_2 = formyl nebo acetyl a A = propylen, propenylen nebo hydroxypropylen.

Zvláště výhodné jsou dále sloučeniny ve kterých R_3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, hydroxyalkyl, alkinyl, a alkenyl o 16 nebo 18 atomech uhlíku nebo OX_3 kde X_3 znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, alkinyl, hydroxyalkyl a alkenyl o 16 nebo 18 atomech uhlíku, R_4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, alkinyl, hydroxyalkyl a alkenyl o 16 nebo 18 atomech uhlíku nebo OX_4 kde X_4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující alkyl, alkinyl, hydroxyalkyl, a alkenyl o 16 nebo 18 atomech uhlíku.

Charakterizující popisy výše uvedených používaných výrazů a jejich příklady jsou uvedené níže:

Výraz "acyl" znamená substituent odvozený od kyseliny jakou je organická karboxylová kyselina, kyselina uhličitá, kyselina karbamová nebo thiokyselina nebo imidokyselina

odpovídající jednotlivým uvedeným kyselinám, nebo organická sulfonová kyselina, kde molekula kyseliny v jednotlivých případech obsahuje alifatickou, aromatickou /nebo heterocyklickou skupinu a karbamoylovou nebo karbamimidoylovou skupinu.

Vhodné příklady uvedených acylových skupin jsou uvedené níže.

Acylové radikály odvozené od alifatické kyseliny se nazývají alifatické acylové skupiny a zahrnují:

alkanoylové skupiny (například formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl atd.);

alkenoylové skupiny (například akryloyl, methakryloyl, krotonoyl atd.);

alkylthioalkanoylové skupiny (například methylthioacetyl, ethylthioacetyl atd.);

alkansulfonylové skupiny (například mesyl, ethansulfonyl, propansulfonyl atd.);

alkoxykarbonylové skupiny (například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl atd.);

alkylkarbamoylové skupiny (například methylkarbamoyl atd.);

(N-alkyl)-thiokarbamoylové skupiny (například (N-methyl)-thiokarbamoyl atd.);

alkylkarbamimidoylové skupiny (například methylkarbamidoyl atd.);

oxaloskupinu;

alkoxalylové skupiny (například methoxalyl, ethoxalyl, propoxalyl atd.);

Alifatické uhlovodíkové části ve výše uvedených příkladech alifatických acylových skupin, zejména alkylová skupina a alkanový radikál mohou případně obsahovat jeden nebo více vhodných substitučních skupin ze skupiny zahrnující amino, halogen (například fluor, chlor, brom atd.), hydroxy, hydroxyimino, karboxy, alkoxy, (například methoxy, ethoxy, propoxy atd.), alkoxykarbonyl, acylamino (například benzyloxykarbonylamino atd.), acyloxy (například acetoxy, benzyloxy atd.), a podobně. Výhodné alifatické substituované acylové skupiny jsou například alkanoylové skupiny substituované skupinami ze skupiny zahrnující amino, karboxy, amino a karboxy, halogen, acylamino, nebo podobně.

Acylové zbytky odvozené od kyseliny obsahující substituované nebo nesubstituované arylové skupiny, kde uvedená arylová skupina může znamenat skupinu ze skupiny zahrnující fenyl, tolyl, xylyl, naftyl, a podobně jsou označovány jako aromatické acylové skupiny. Vhodné příklady těchto skupin jsou uvedené níže:

aroylové skupiny (například benzoyl, toluolyl, xyloyl, naftoyl, ftaloyl atd.);

aralkanoylové skupiny (například fenylacetyl atd.);

aralkenoylové skupiny (například cinnamoyl atd.);

aryloxyalkanoylové skupiny (například fenoxycetyl atd.);

arylthioalkanoylové skupiny (například fenylthioacetyl atd.);

arylaminoalkanoylové skupiny (například N-fenylglycyl atd.);

arensulfonylové skupiny (například benzensulfonyl, tosyl, toluensulfonyl, naftalensulfonyl atd.);

aryloxykarbonylové skupiny (například fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl atd.);

aralkoxykarbonylové skupiny (například benzyloxykarbonyl atd.);

arylkarbamoylové skupiny (například fenylkarbamoyl, naftylkarbamoyl atd.);

arylglyoxyloylové skupiny (například fenylglyoxylyl atd.);

Ve výše uvedených příkladech aromatických acylových skupin může případně být aromatická část uhlovodíkové^{hc} zbytku (zejména arylový radikál) a/nebo alifatická uhlovodíková část (zejména alkanový radikál) substituovaná jedním nebo více substituenty ze skupiny uvedené výše pro alkylovou skupinu a

alkanový radikál. Zejména a jako výhodný příklad substituovaných aromatických acylových skupin je možné uvést aroylovou skupinu substituovanou halogenem a hydroxyskupinou nebo halogenem a acyloxyskupinou a aralkanoylskupinu substituovanou hydroxyskupinou, hydroxyiminoskupinou, dihalogenalkanoyloxyiminoskupinou a stejně tak je možné uvést

arylthiokarbamoylové skupiny (například fenylthiokarbamoyl atd.);

arylkarbamimidoylové skupiny (například fenylkarbamimidoyl atd.).

Heterocyklický acylový radikál znamená acylový radikál odvozený od kyseliny obsahující heterocyklickou skupinu. Tato skupina může znamenat:

skupiny s karbonylovou skupinou na heterocyklické skupině, kde heterocyklická radikál tvoří aromatický nebo alifatický 5 až 6 členný heterocyklus obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru (například thiofenyl, furoyl, pyrrolkarbonyl, nikotinoyl atd.);

skupiny zahrnující heterocyklické alkanoylové skupiny ve kterých heterocyklický radikál obsahuje 5 až 6 členů zahrnujících nejméně jeden heteroatom ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru (jako je například thiofenylacetyl, furylacetyl, imidazolylpropionyl, tetrazolylacetyl, 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl atd.) a podobně.

Ve výše uvedených příkladech heterocyklických acylových radikálů může heterocyklická a/nebo uhlovodíková část případně

obsahovat jeden nebo více vhodných substituentů majících význam uvedený výše pro vhodné substituenty alkylových a alkanových skupin.

Výraz "alkyl" znamená, pokud není uvedeno jinak, alkylový radikál s přímým nebo s rozvětveným řetězcem o až 9 atomech uhlíku, zahrnující skupiny jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, hexyl a podobně.

Výraz "hydroxyalkyl" znamená, pokud není uvedeno jinak, alkylový radikál s přímým nebo s rozvětveným řetězcem o až 9 atomech uhlíku, který obsahuje nejméně jednu hydroxylovou skupinu, výhodně jednu nebo dvě hydroxylové skupiny.

Výraz "alkenyl" znamená, pokud není uvedeno jinak, alkenylovou skupinu o až 9 atomech uhlíku, zahrnující skupiny jako je například vinyl, propenyl (například 1-propenyl, 2-propenyl), 1-methylpropenyl, 2-methylpropenyl, butenyl, 2-ethylpropenyl, pentenyl, hexenyl.

Výraz "alkinyl" zahrnuje, pokud není uvedeno jinak, alkinylové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem o až 9 atomech uhlíku.

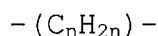
Výraz "cykloalkyl" výhodně znamená případně substituovaný C₃₋₇cykloalkyl. Mezi vhodné substituenty patří skupiny ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy (například methoxy, ethoxy atd.) halogen (například fluor, chlor, brom atd.), nitro a podobně.

Výraz "aryl" znamená aromatický uhlovodíkový radikál jako je fenylová a naftylová skupina atd., který může případně

obsahovat jeden nebo více vhodných substitučních skupin ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy (například methoxy, ethoxy atd.), halogen (například fluor, chlor, brom atd.), nitro a podobně.

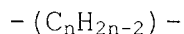
Výraz "aralkyl" znamená mono-, di-, a trifenylalkylové skupiny jako je benzyl, fenethyl, benzhydryl, trityl, a podobně, kde aromatická část skupiny může případně obsahovat jeden nebo více vhodných substitučních skupin jako je alkoxy (například methoxy, ethoxy atd.), halogen (například fluor, chlor, brom atd.), nitro a podobně.

Výraz "alkylen" znamená alkylenové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahujícím až 9 atomů uhlíku, které lze znázornit obecným vzorcem



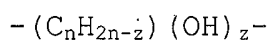
kde n znamená číslo od 1 do 9 a mezi uvedené skupiny náleží methylen, ethylen, trimethylen, methylethylen, tetramethylen, 1-methyltrimethylen, 2-ethylethylen, pentamethylen, 2-methyltetramethylen, isopropylethylen, hexamethylen a podobné. Výhodné alkylenové skupiny obsahují do 4 atomů uhlíku přičemž zvláště výhodné jsou alkylenové skupiny o 3 atomech uhlíku jako je trimethylen. Atomy vodíku je možné v těchto skupinách nahradit jinými substituenty jako jsou například atomy halogenu.

Výraz "alkenylen" znamená alkenylenové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem o až 9 atomech uhlíku, které lze znázornit obecným vzorcem



kde n znamená číslo od 2 do 9 a mezi uvedené skupiny náleží například vinylen, propenylen (například 1-propenylen, 2-propenylen), 1-methylpropenylen, 2-methylpropenylen, butenylen, 2-ethylpropenylen, pentenylen, hexenylen a podobné. Zvláště výhodně alkenylenová skupina obsahuje do 5 atomů uhlíku a zejména 3 atomy uhlíku, jako je například 1-propenylen. Atomy vodíku mohou být případně nahrazené jinými substituenty jako jsou například atomy halogenu.

Výraz "hydroxyalkylen" zahrnuje alkylenové radikály s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahující až 9 atomů uhlíku, kde nejméně jeden zvolený atom uhlíku je substituovaný hydroxyskupinou. Tyto skupiny lze znázornit obecným vzorcem:



kde n znamená číslo od 1 do 9 a z znamená číslo vyhovující požadavku $1 \leq z \leq n$. Výhodné příklady hydroxyalkylenových skupin zahrnují hydroxymethylen, hydroxyethylen, (například 1-hydroxyethylen a 2-hydroxyethylen), hydroxytrimethylen (například 1-hydroxytrimethylen, 2-hydroxytrimethylen, a 3-hydroxytrimethylen), hydroxytetramethylen (například 2-hydroxytetramethylen), 2-hydroxy-2-methyltrimethylen, hydroxypentamethylen (například 2-hydroxypentamethylen), hydroxyhexamethylen (například 2-hydroxyhexamethylen), a podobně. Zvláště výhodné jsou nižší hydroxyalkylenové skupiny obsahující do 4 atomů uhlíku, a zejména ty obsahující 3 atomy uhlíku jako je například 2-hydroxytrimethylen. Atomy vodíku mohou být nahrazené jinými substituenty, jako například atomy halogenu.

Substituenty X_3 a X_4 se výhodně zvolí tak, aby tvořily esterovou skupinu s kyselinou fosfonovou nebo s kyselinou fosfinovou. Vhodné příklady uvedených esterů v souladu s obecnými vzorci (I) a (II) zahrnují alkylestery (například methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, hexylester, hexadecylester, oktadecylester, atd.);

aralkylestery (benzylester, fenethylester, benzhydrylester, tritylester, atd.);

arylestery (například fenylester, tolylester, naftylester, atd.);

aroalkylestery (například fenacylester atd.); a silylestery (například estery jako trialkylhalogensilyl, dialkyldihalogensilyl, alkyltrihalogensilyl, dialkylarylhalogensilyl, trialkoxyhalogensilyl, dialkylaralkylhalogensilyl, dialkoxydihalogensilyl, trialkoxyhalogensilyl atd.) a podobně.

Ve výše uvedených esterech může alkanová a/nebo arenová část obsahovat podle potřeby přinejmenším jeden vhodný substituent ze skupiny zahrnující halogen, alkoxy, hydroxy, nitro, nebo podobně.

X_3 a X_4 výhodně znamenají kov z první, druhé nebo z třetí hlavní skupiny periodické soustavy prvků, amonium, substituované amonné sloučeniny nebo amonné sloučeniny odvozené od ethylendiaminu nebo od aminokyselin. Jinak řečeno, sole organofosforových sloučenin se tvoří s organickými nebo s anorganickými bazemi (jako je například sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl, hlinitá sůl, amonná sůl, hořečnatá sůl,

triethylaminová sůl, ethanolaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, ethylendiaminová sůl, N,N'-dibenzylethylendiaminová sůl atd.) a zahrnují rovněž sole s aminokyselinami (jako je například argininová sůl, aspartová sůl, kyselá glutamová sůl atd.) a podobně.

Sloučeniny pro použití podle vynálezu odpovídající obecným vzorcům (I) a (II) mohou existovat v jejich protonizované formě jako amonná sůl organických a anorganických kyselin jako kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny methansulfonové, kyseliny p-toluensulfonové, kyseliny octové, kyseliny mléčné, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny šťavelové, kyseliny vinné, kyseliny benzoové a podobně.

Sloučeniny pro použití podle vynálezu obecných vzorců (I) a (II) mohou zahrnovat prostorové isomery na skupinách obsahujících dvojně vazby nebo chirální skupiny R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , nebo A. Použití sloučenin podle vynálezu zahrnuje všechny prostorové isomery jak v jejich čisté formě tak ve formě jejich směsí.

Uvedené organofosforové sloučeniny jsou vhodné zejména pro terapeutickou a pro profylaktickou léčbu infekčních onemocnění lidí a zvířat vyvolaných viry, jednobuněčnými a vícebuněčnými parazity a houbami.

Uvedené sloučeniny jsou účinné vůči jednobuněčným parazitům (prvoci) a zejména proti patogenním původcům malárie a spavé nemoci a stejně tak Chagasovy nemoci, toxoplazmózy, amébové úplavice, leishmaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis,

acanthamebiosis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.

Uvedené sloučeniny jsou proto zvláště vhodné prostředky pro profylaxi malárie a spavé nemoci stejně tak jako Chagasovy nemoci, toxoplazmózy, amébové úplavice, leishmaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis, acanthamebiosis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.

K léčbě výše uvedených chorob lze rovněž použít kombinované terapie s antibiotiky. Pro léčbu tuberkulózy jsou pro kombinaci s dalšími protiinfekčními prostředky zvláště vhodné isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, streptomycin, prothionamid a dapson.

Prostředky podle vynálezu lze dále použít zejména při infekčních onemocněních vyvolaných následujícími viry:

Parvoviridae: parvoviry, dependoviry, densoviry;

Adenoviridae: adenoviry, mastadenoviry, aviadenoviry;

Papovaviridae: papovaviry, zejména papilomaviry (takzvané viry bradavic), polyomaviry, zejména JC virus, BK virus a miopapovaviry;

Herpesviridae: všechny herpetické viry , zejména viry herpes simplex, varicella-zoster, lidský cytomegalovirus, viry Epstein-Barr, všechny lidské herpetické viry, lidský herpes virus 6, lidský herpes virus 7, lidský herpes virus 8;

Poxviridae: poxviry, ortopox virus, parapox virus, molluscum contagiosum virus, avipoxviry, capripoxviry, leporipoxviry, všechny primární hepatotropní viry, viry hepatitidy: viry hepatitidy A, viry hepatitidy B, viry hepatitidy C, viry hepatitidy D, viry hepatitidy E, viry hepatitidy F, viry hepatitidy G;

hepadnaviry: všechny hepatitidové viry, virus hepatitidy B, viry hepatitidy D;

Picornaviridae: pikornaviry, všechny enteroviry, všechny polioviry, všechny Cocksackie viry, všechny echoviry, všechny rinoviry, virus hepatitidy A, aftoviry;

Calciviridae: viry hepatitidy E;

Reoviridae: reoviry, orbiviry, rotaviry;

Togaviridae: togaviry, alfaviry, rubiviry, pestiviry, rubeolla virus;

Flaviviridae: flaviviry, ESME virus, virus hepatitidy C;

Orthomyxoviridae: všechny chřipkové viry;

Paramyxoviridae: paramyxoviry, morbilli virus, pneumovirus, virus spalniček a příušnic;

Rhabdoviridae: rhabdoviry, rabies virus, lyssavirus, viscula stomatitis virus;

Coronaviridae: coronaviry;

Bunyaviridae: Bunyaviry, nairo virus, phlebovirus, uuku virus, hantavirus, Hantaan virus;

Arenaviridae: arenaviry, virus lymfocytární choriomeningitidy,

Retroviridae: retroviry, všechny HTLV, virus lidské T-lymfocytární leukemie, onkornaviry, spumaviry, lentiviry a všechny HIV;

Filoviridae: viry Marburg a Ebola;

Pomalu působící viry, priony;

Onkoviry a viry leukemie.

Organofosforové sloučeniny použité podle vynálezu jsou proto vhodné k potlačování následujících virových infekcí:

K eradikaci papilomavirů pro prevenci vzniku tumorů, zejména tumorů v pohlavních orgánech působených papilomaviry u lidí, k eradikaci JC virů a BK virů, k eradikaci herpesvirů, k eradikaci lidských herpesvirů 8 při léčbě Kaposiho sarkomu, k eradikaci cytomegalovirů před transplantacemi, k eradikaci virů Epstein-Barrův před transplantacemi a k prevenci tvorby tumorů spojených s viry Epstein-Barrův, k eradikaci virů hepatitidy při léčbě chronických chorob jater a k prevenci vzniku tumorů jater a jaterní cirhózy, k eradikaci Coxsackie virů u pacientů s kardiomyopatií, k eradikaci Coxsackie virů u pacientů s diabetes mellitus, k eradikaci virů oslabujících imunitní systém lidí a zvířat, k léčbě sekundárních infekcí pacientů trpících AIDS, k léčbě zánětů virového původu respiračního traktu (larynx papillomas, hyperlazier, rhinitis,

faryngitida, bronchitida, pneumonie), smyslových orgánů (keratokonjunktivitida), nervového systému (poliomyelitida, meningoencefalitida, encefalitida, subakutní sklerotizující panencefalitida (SSPE), progresivní víceložisková leukoencefalopatie, lymfocytární choriomeningitida), gastrointestinálního traktu (stomatitida, gingivostomatitida, ezofagitida, gastritida, gastroenteritida, choroby projevující se průjmem), jater a žlučníku (hepatitida, cholangitida, hepatocelulární karcinom), lymfatických tkání (mononukleóza, lymfadenitida), hemopoetického systému, pohlavních orgánů (orchitida při příušnicích), kůže (bradavice, dermatitida, herpes labialis, potničky, herpes zoster, pásový opar), mukózních sliznic (papilomy, papilomy spojivky, hyperplazie, dysplazie), srdce/cévního krevního systému (arteriitida, myokarditida, endokarditida, perikarditida), ledvin/močového systému, pohlavních orgánů (anogenitální léze, bradavice, genitální bradavice, akutní kondylomy, dysplazie, papilomy, dysplazie cervixu, condyloma accuminatum, epidermodysplasia verruciformis), pohybových orgánů (myozitida, myalgie), k léčbě slintavky a kulhavky sudokopytníků, Coloradské klíšťové horečky, dengue, hemoragické horečky, časné letní meningoencefalitidy (ESME) a žluté zimnice.

Popsané sloučeniny, tj. organofosforové sloučeniny obecných vzorců (I) a (II) a jejich estery a amidy na fosfinové nebo fosfonové skupině a jejich soli, mají významnou cytotoxickou účinnost vůči jednobuněčným a vícebuněčným parazitům, zejména vůči patogenním původcům malárie a spavé nemoci. Uvedené sloučeniny použité podle vynálezu mohou léčit infekční choroby vyvolané viry, parazity a houbami u lidí a zvířat. Uvedené sloučeniny jsou také vhodné k prevenci před chorobami vyvolanými viry, parazity a houbami, zejména mohou

být použité jako profylaktické prostředky vůči malárii a spavé nemoci.

Organofosforové sloučeniny použité podle vynálezu, které obecně zahrnují farmaceuticky přijatelné sole, amidy, estery, soli těchto esterů nebo jiné sloučeniny, které při aplikaci poskytují sloučeniny vhodné pro použití podle vynálezu ve formě metabolických produktů nebo rozkladných produktů, nazývané také jako "proléčiva", lze pro podání zpracovat podobně jako jiné známé antiinfekční prostředky kterýmkoliv vhodným způsobem (smísením s farmaceuticky přijatelným nosičem). Farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin zahrnují soli, které tvoří sloučeniny vhodné pro použití podle vynálezu obecných vzorců (I) a (II) v jejich protonizované formě jako amonné soli anorganických nebo organických kyselin jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina citronová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina p-toluensulfonová.

Farmaceuticky zvláště vhodné jsou soli připravené vhodným výběrem X_3 a X_4 jako je sodná sůl, draselná sůl, vápenatá sůl, amonná sůl, ethanolaminová sůl, triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl a soli s aminokyselinou jako je argininová sůl, aspartatová sůl, a glutaminová sůl.

Aktivitu uvedených sloučenin je možné určit ve zkušebním systému. Tento systém je založen na in vitro stanovení inhibice růstu parazitů, virů hub nebo rostlin. K tomuto účelu se používají zkušební systémy, z nichž některé jsou pracovníkům v oboru obecně známé.

Například pro stanovení antimalarické účinnosti se stanovuje inhibice růstu parazitárních původců malárie v krevních kulturách.

Stanovení antivirové účinnosti je založené inhibicí tvorby virových elementů v buněčných kulturách.

Stanovení fungicidní aktivity je založené na inhibici růstu hub v kultivačním médiu a v tekutých kulturách.

Některé mikroorganismy které je žádoucí hodnotit je možné hodnotit pouze na zvířecích modelech. V tom případě se používají odpovídající modely.

Sloučeniny u kterých byla prokázána účinnost v in vitro pokusech se pak dále hodnotí v pokusech in vivo.

Antiparazitická, antivirová nebo fungicidní účinnost se dále hodnotí na příslušných modelech v pokusech na zvířatech.

Farmaceuticky účinné přípravky je možné připravit jako farmaceutické přípravky obsahující dělené jednotky. To znamená, že přípravek je ve formě individuálních částic, například tablet, dražé, tobolek, pilulek, čípků a ampulí, ve kterých obsah účinné složky odpovídá frakci nebo násobku jednotlivé dávky, například odpovídá 1, 2, 3 nebo 4 jednotlivým dávkám nebo 1/2, 1/3 nebo 1/4 jednotlivé dávky. Jednotlivá dávka výhodně odpovídá množství účinné složky obvykle odpovídající celé, poloviční, třetinové nebo čtvrtinové denní dávce.

Netoxickými, inertními, farmaceuticky vhodnými přísadami se rozumí tuhá, polotuhá, nebo tekutá ředidla, plniva a pomocné prostředky různých druhů.

Jako vhodné farmaceutické přípravky lze uvést tablety, dražé, tobolky, pilulky, granule, čípky, roztoky, suspenze a emulze, pasty, masti, gely, krémy, omývadla, prášky a spreje. Tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule mohou obsahovat kromě účinné složky nebo účinných složek obvykle přísady jako (a) plniva a ředidla, například škroby, laktosu, třtinový cukr, glukosu, mannitol a kyselinou křemičitou, (b) pojiva, například karboxymethylcelulosu, alginaty, želatiny, polyvinylpyrrolidon, (c) zvlhčovací prostředky například glycerol, (d) dispergační prostředky například agar, uhličitan vápenatý a uhličitan sodný, (e) retardéry rozpustnosti, například parafin a (f) urychlovače resorpce, například kvarterní amoniové sloučeniny, (g) smáčecí prostředky, například cetylalkohol, glycerolmonostearat, (h) adsorpční prostředky, například kaolin a bentonit a (i) kluzné prostředky, například talek, stearan vápenatý a stearan hořečnatý a tuhé polyethylenglykoly, nebo směs složek uvedených v položkách (a) až (i).

Tablety, dražé, tobolky, pilulky a granuláty mohou být opatřené obvyklými potahy a obaly případně s obsahem prostředků bránících přístupu světla, ale je také možné je zpracovat do forem, u kterých dochází k uvolňování aktivní složky nebo aktivních složek pouze nebo výhodně ve specifické části gastrointestinálního traktu, případně s prodlouženým uvolňováním, kdy jako matricové sloučeniny se používají například polymerní substance a vosky.

Účinná složka složka nebo účinné složky mohou také být zpracované do mikrozapouzdřené formy s jednou nebo s více z výše uvedených přísad.

Čípky mohou kromě účinné složky nebo účinných složek také obsahovat obvykle ve vodě rozpustné nebo ve vodě nerozpustné přísady, jako jsou například polyethylenglykoly, tuky, například kakaové máslo a vyšší estery (například ester C_{14} -alkoholu s C_{16} -mastnou kyselinou), nebo směsi výše uvedených složek.

Masti, pasty, krémy a gely mohou kromě účinné složky nebo účinných složek obsahovat obvykle používané přísady jako například živočišné a rostlinné tuky, vosky, parafíny, škroby, tragant, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek, a oxid zinečnatý, nebo směsi obsahující uvedené přísady.

Prášky a spreje mohou obsahovat kromě účinné složky nebo účinných složek obvyklé přísady, například laktosu, talek, kyselinu křemičitou, oxid hlinitý, křemičitan vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi výše uvedených přísad. Spreje mohou kromě toho obsahovat obvykle hnací prostředky, například chlorfluoruhlovodíky.

Roztoky a emulze mohou kromě účinné složky nebo účinných složek obsahovat obvykle používané přísady jako jsou rozpouštědla, solubilizátory a emulgátory, například voda, ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylakarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje, zejména olej z bavlníkových semen, podzemnicový olej, kukuřičný olej, olivový olej, ricinový olej, a sesamový olej, glycerol,

glycerol-formal, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami, nebo směsi těchto přísad.

Roztoky a emulze mohou být zpracované do sterilních, s krví isotonických forem, vhodných pro parenterální aplikaci.

Suspenze mohou kromě účinné složky nebo účinných složek obsahovat obvyklé přísady jako jsou tekutá ředidla, například voda, ethylalkohol, propylenglykol, suspenzační prostředky, například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu, mikrokrytalická celulóza, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar, a tragant nebo směsi výše uvedených složek.

Výše uvedené přípravky mohou rovněž obsahovat barviva, konzervační prostředky a prostředky korigující vůni a chuť jako je například mátový olej a eukalyptový olej a sladidla, například sacharin.

Obsah sloučenin obecného vzorce (I) a (II) ve výše uvedených farmaceutických přípravcích by se měl pohybovat ve vhodném rozmezí koncentrací asi 0,1 až 99,5 % hmotn., výhodně v rozmezí koncentrací přibližně 0,5 až 95 % hmotn., vztažených na celkovou hmotnost směsi.

Kromě sloučenin obecného vzorce (I) a (II) mohou uvedené farmaceutické přípravky obsahovat také další farmaceuticky účinné prostředky.

Sloučeniny výše uvedených obecných vzorců lze podávat s dosud popsányými substancemi majícími antibakteriální, antivirové, fungicidní a antiparazitické vlastnosti. Do této

skupiny patří sloučeniny které se již při léčbě použily, nebo se stále používají. Zvláště vhodné pro výše uvedený účel jsou substance uvedené v Red List nebo v Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.vydání 1998, Schattauer Verlag nebo na Internetu pod adresou

<http://www.customs.treas.gv/imp-exp/rulings/harmoniz/hrml29.html>

Zejména je možné použít deriváty penicilinů, benzylpenicilin (Penicilin G), fenoxypeniciliny, isoxazolylopeniciliny, aminopeniciliny, ampicilin, amoxicilin, bacampicilin, karboxypenicilin, tikarcilin, temocilin, acylaminopeniciliny, azlocilin, mezlocilin, piperacilin, apalcilin, mecilinam, cefalosporiny cefazolinové skupiny, cefuroximové skupiny, cefoxitinové skupiny, cefoxitin, cefotetan, cefmetazol, latamoxef, flomoxef, cefotaximové skupiny, cefozidim, ceftazidimové skupiny, ceftazidim, cefpirom, cefepim, a další cefalosporiny, cefsulodin, cefaperazon, orální cefalosporiny cefalexinové skupiny, loracarbef, cefprozil, nové orální cefalosporiny s rozšířeným spektrem, cefixim, cefpodoxim-proxetil, cefuroxim-axetil, cefetamet, cefotiam hexetil, cefdinir, ceftibuten, jiná β -laktamová antibiotika, karbapenem, imipenem/cilastatin, meropenem, biapenem, aztreonam, inhibitory β -laktamasy, kyselinu klavulanovou/amoxicilin, kyselinu klavulanovou/tikarcilin, sulbaktam/ampicilin, tazobaktam/piperacilin, tetracykliny, oxytetracyklin, rolitetracyklin, doxycyklin, minocyklin, chloramfenikol, aminoglykosidy, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin, spektinomycin, makrolidy, erythromycin, klarithromycin, roxithromycin, azithromycin, dirithromycin, spiramycin, josamycin, linkosamidy, klindamycin, kyselinu fusidovou,

glykopeptidová antibiotika, vankomycin, tekoplanin, pristinamycinové deriváty, fosfomycin, antimikrobiálně působící antagonisty kyseliny listové, sulfonamidy, ko-trimoxazol, trimethoprim, další kombinace diaminopyrimidin-sulfonamid, nitrofurany, nitrofurantoin, nitrofurazon, inhibitory gyrazy (chinolony), norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, enoxacin, fleroxacin, pefloxacin, lomefloxacin, Bay Y3118, nitroimidazoly, antimykobakteriální prostředky, isoniazid, rifampicin, rifabutin, ethambutol, pyrazinamid, streptomycin, kapreomycin, prothionamid, terizidon, dapson, klofazimin, lokální antibiotika, bacitracin, tyrothricin, polymyxiny, neomycin, kanamycin, paromomycin, mupirocin, antivirové prostředky, acyklovir, ganciklovir, azidothymidin, didanosin, zalcitabin, thiacytidin, stavudin, ribavirin, idoxuridin, trifluridin, foskarnet, amantadin, interferony, tibolové deriváty, inhibitory proteinasy, antimykotika, polyeny, amfotericin B, nystatin, natamycin, azoly, azoly pro septickou léčbu, mikonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, UK-109.496, azoly pro lokální použití, klotrimazol, ekonazol, isokonazol, oxikonazol, bifonazol, flucytosin, griseofulvin, cyklopiroxolamin, tolnaftat, naftitin, terbinafin, amorolfín, antrachinony, kyselinu betulínovou, semiantrachinony, xanthony, naftochinony, arylaminoalkoholy, chinin, chinidiny, meflochin, halofantrin, chlorochin, amodiachin, akridin, benzonafthyridin, mepakrin, pyronaridin, dapson, sulfonamid, sulfadoxin, sulfaleny, trimethoprim, proguanil, chlorproguanil, diaminopyrimidiny, pyrimethamin, primachin, aminochinolony, WR 238,605, tetracyklin, doxycyklin, klindamycin, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, artemisinin, dihydroartemisinin, 10b artemether, arteether, artesunat, atovaquon, suramin, melarsoprol, nifurtimox, sodnou sůl stiboglukonatu, pentamidin, amfotericin B, metronidazol,

kliochinol, mebendazol, niklosamid, praziquantel, pyrantel, tiabendazol, diethylkarbamazin, ivermektin, bithionol, oxamnichin, metrifonat, piperazin, embonat.

Dále mohou být organofosforové sloučeniny obsaženy ve farmaceutických přípravcích v kombinaci se sulfonamidem, sulfadoxinem, artemisininem, atovakvonem, chininem, chlorochinem, hydroxychlorochinem, meflochinem, halofantrinem, pyrimethaminem, armesinem, tetracykliny, doxycyklinem, proguanilem, metronidazolem, praziquantelem, niklosamidem, mebendazolem, pyrantelem, tiabendazolem, diethylkarbamazinem, piperazinem, pyrivinum, metrifonatem, oxamnichinem, bithionolem nebo suraminem, nebo s několika těmito látkami.

Výše uvedené farmaceutické přípravky se připraví známými způsoby obvyklým způsobem, například smísením účinné složky nebo účinných složek s přísadou nebo s přísadami.

Výše uvedené přípravky lze podávat lidem a zvířatům orálně, rektálně, parenterálně (intravenózně, intramuskulárně, subkutánně), intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, lokálně (ve formě prášku, masti, kapek) a pro léčbu infekcí v tělních dutinách. Mezi vhodné přípravky patří injekční roztoky, roztoky a suspenze pro orální podání, gely, infúze, emulze, masti nebo kapky. K lokální terapii je možné použít oftalmologické a dermatologické přípravky, s obsahem solí stříbra a dalších solí, ušní kapky, oční masti, prášky nebo roztoky. U zvířat se může absorpce docílit podáním ve vhodné formě s potravou nebo s vodou. U lidí a zvířat je také možná aplikace ve formě gelů, prášků, pudrů, tablet, tablet s řízeným uvolňováním, premixů, koncentrátů, granulí, pelet, tablet, jako bolus, tobolek, aerosolů, sprejů, přípravků k inhalaci. Sloučeniny vhodné pro použití podle

vynálezu lze kromě toho včlenit do dalších nosných prostředků, jako jsou například prostředky z plastických hmot (plastové prostředky pro topickou léčbu), kolagen nebo kostní cement.

Obecně se jak v humánní tak ve veterinární medicíně ukázalo být výhodné podávat k dosažení požadovaných výsledků účinnou složku nebo účinné složky obecných vzorců (I) a (II) v celkových množstvích asi 0,05 až asi 600, výhodně 0,5 až 200 mg/kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin, případně rozdělených do několika jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje aktivní složku nebo aktivní složky výhodně v množství od asi 1 do asi 200, zejména 1 až 60 mg/kg tělesné hmotnosti. Může však být výhodné podávat množství odlišné od dávek uvedených výše, a to v závislosti typu pacienta a jeho tělesné hmotnosti, podstatě a závažnosti choroby, druhu přípravku a druhu podávání farmaceutické kompozice a rovněž na časovém průběhu podávání nebo intervalech mezi jednotlivými podáními.

V některých případech tedy může postačovat podávat dávky účinné složky menší než jsou uvedené výše, zatímco v jiných případech je zapotřebí výše uvedené dávky účinné složky překročit. Pracovník v oboru bude jistě schopný na základě svých zkušeností určit v každém jednotlivém případě optimální dávku a způsob aplikace účinné složky.

Sloučeniny podle vynálezu se podávají v obvyklých koncentracích a přípravky pro veterinární použití se podávají s potravou nebo v přípravcích zpracovaných do formy krmiva, nebo s vodou k napájení zvířat.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Stanovení účinnosti sloučenin proti malárii in vivo

Hodnocení různých derivátů sloučenin se provede modifikovaným testem podle Peterse. Sloučeniny se aplikují v dávce rovné jedné čtvrtině středové letální dávky (LD_{50}). V hodnoceném souboru se deset myší infikuje *Plasmodium vinckei*, patogenním činitelem malárie u myší. Po potvrzení pozitivní infekce krevním testem se čtyři z myší ošetří. Šest myší zůstane neošetřených jako kontrolní skupina. Ošetřování myší podáváním 1000 mg/kg/den monosodné soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové kyseliny po dobu 3 dnů vede k destrukci parazitů v krvi myší. Po jednom dni nejsou u ošetřovaných myší již zjišťováni žijící paraziti. U myší kontrolní skupiny usmrčených 5 den po infekci byla zjištěna parazitémie $> 80 \%$. U ošetřovaných myší nebyli paraziti zjištěni ještě 8 týdnů po ukončení léčby. V dalším pokusu byla prokázána účinnost podávání monosodné soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové kyseliny v dávce 50 mg/kg/den myším s parazitemií 80 %. Myši byly zbaveny žijících parazitů po 1 dni léčby.

Příklad 2

Ochrana před malárií v pokusu na infikovaných myších

Účinnost sloučenin podle vynálezu proti malárii in vivo se provede na myších samcích hmotnosti 20 až 25 g (BALB/c-strain). Jeden den před infekcí se čtyřem myším peritoneálně podá 50 mg/kg/den monosodné soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové kyseliny. Pak se provede infekce myší *Plasmodium vinckei*. Neošetřené myši se použijí jako kontrolní skupina. V popsaném pokusu u ošetřených myší nebyly zjištěny žádná infekce, zatímco u neošetřených myší, usmrčených po 5

dnech, byla zjištěna parazitémie 80 %. U ošetřených myši nebyly paraziti zjištěni ani 8 týdnů po infekci.

Příklad 3

Cytotoxicita proti parazitům malárie in vitro stanovená pomocí IC_{50} podle Viala a sp. (koncentrace při které se vitalita parazitů sníží o polovinu)

Při stanovení hodnoty IC_{50} podle Viala a sp. se nejprve paraziti malárie kultivují v přítomnosti inhibitorů v 48 hodinovém cyklu a po dalších 24 hodinách se stanoví počet přeživších parazitů pomocí [3H]-hypoxanthinového inzertu.

Provedení testu

Připraví se postupná ředění monosodné soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové a 20 μl podíly, zkoncentrované na 10 se nanese na mikrotitrační desku. Pak se do každé jamky vnese po 180 μl suspenze parazitů v kultivačním médiu. Použijí se asynchronní kultury s parazitemií asi 0,4 % a hematokritem 2 %. Pak se mikrotitrační desky inkubují 48 hodin. Potom se do každé jamky přidá 30 μl [3H]-hypoxanthinu. Po 24 hodinách inkubace se buňky sklídí a změří se radioaktivita včleněných inzertů. Na obrázku 1 jsou znázorněny výsledky s použitím kmenů HB3 a Dd2 u kterých je známá rezistence na jiné známé antimalarické kompozice. U obou kmenů byla zjištěna hodnota IC_{50} asi 100 $\mu g/l$. Uvedené kmeny vykazují následující rezistence:

Plasmodium falciparum HB3 (Honduras) je rezistentní na pyrimethamin.

Plasmodium falciparum Dd2 (Indo-China) je rezistentní na chlorochin, chinin, pyrimethamin, cykloguanil a sulfadoxin.

Nebyla zjištěna křížová rezistence s jinými antimalarickými prostředky.

Příklad 4

Příprava diethylesteru kyseliny 3-brompropylfosfonové

Do baňky objemu 500 ml se vnese 471 g (238 ml, 2,33 mol), 1,3-dibrompropanu a 77,6 g (81 ml, 0,467 mol) triethylfosfitu a reakční směs se zahřívá 30 minut při 155-160 °C. Pak se oddestiluje 20 ml ethylbromidu (teplota varu: 40 °C) za normálního tlaku v destilačním zařízení se zpětným chladičem. Zahuštěním roztoku ve vakuu (8 torr ($1,07 \cdot 10^3$ Pa)) se získá 380 g (191 ml, 1,863 mol) 1,3-dibrompropanu (produkt v nadbytku). Z tohoto produktu lze od zbývajících žlutého oleje oddělit destilací 88,1 g (0,34 mol) ve formě bezbarvé tekutiny. To odpovídá výtěžku 73 % (Hewitt, Teese, Aust.J.Chem.1984, 37, 205-10, US Patent 4 206 156).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 4,08 (kvintet, $J=7$ Hz, 4H), 1,33 (t, $J=7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 61,2 (OCH_2CH_3), 33,10 ($J=18$, 3 Hz), 25,6 ($J=4$, 4 Hz), 24,14 ($J=120$, 6 Hz) 16,04 (OCH_2CH_3).

Příklad 5

Příprava diethylesteru kyseliny 3-(N-hydroxylamino)propylfosfonové

Nejprve se k roztoku 55,6 g (0,8 mol) hydrochloridu hydroxylaminu ve 100 ml vody za chlazení ledem přidá po

kapkách 32,0 g (0,8 mol) hydroxidu sodného rozpuštěného v 75 ml vody s následným přidavkem 75 ml methanolu a nakonec 25,5 g (0,089 mol) diethylesteru kyseliny 3-brompropylfosfonové. Získá se tak zakalený roztok. Po 3 hodinách míchání při teplotě 40-45 °C se methanol odstraní za sníženého tlaku, získaný vodný roztok se nasytí NaHCO_3 (pH=8), protřepe se třikrát toluenem, vždy 60 ml podíly (toluenové podíly se odstraňují) a pak se protřepe chloroformem (1 x 90 ml a potom 2 x 50 ml). Mírně nažloutlý chloroformový podíl se pak vysuší MgSO_4 . Po odfiltrování sušícího prostředku se roztok zahustí za sníženého tlaku. Ve formě téměř bezbarvého oleje se získá 15,43 g (0,0728 mol) diethylesteru kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové. Toto množství odpovídá výtěžku 74,3 % (DE-A-27 33 658).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 5,94 (široký s, 2H), 4,13 (kvintet, $J=7$ Hz, 4H), 2,90 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1,5-2,2 (m, 4H), 1,33 (t, $J=7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 61,23 (OCH_2CH_3), 53,34 (NCH_3 , $J=15$, 9 Hz), 22,75 ($J=141$, 9 Hz), 19,77 Hz 16,08 (OCH_2CH_3).

Příklad 6

Příprava kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové

12,9 g (0,0608 mol) diethylesteru kyseliny 3-(N-hydroxylamino)-propylfosfonové a 130 ml koncentrované HCl se společně zahřívá 6 hodin při teplotě zpětného toku (olejová lázeň o teplotě 150 °C). Vzniklý oranžový/žlutý roztok se zahustí za sníženého tlaku. olejovitý zbytek se vyjme do 30 ml vody, míchá se s aktivním uhlím v množství 3 čajových lžiček, aktivní uhlí se pak odfiltruje a bezbarvý roztok se pak zahustí do sucha pomocí vakuové membránové vývěvy. Po vyjmutí

do 30 ml vody se upraví pH na 4,0 až 4,5 pomocí asi 4,7 g (0,056 mol) NaHCO_3 (od pH=1,5 se sráží produkt). Filtrací za pomoci odsávání se získá 5,83 g kyseliny 3-(hydroxyamino)-propylfosfonové ve formě bílého pevného produktu (teplota tání: 160 °C, za rozkladu). Toto množství představuje 61,8% výtěžek. (DE-A-27 33 658, Öhler Synthesis 1995, 539-543).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,49 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,82 (m, PCH_2 , 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 56,26 (NCH_2 , $J=15$ Hz), 29,61 (PC, $J=134$ Hz), 22,37 (C-2, $J=3,8$ Hz).

Příklad 7

Příprava diethylesteru kyseliny 3-(N-formylhydroxyamino)-propylfosfonové

1,38 g (0,030 mol) kyseliny mravenčí se přidá po kapkách při teplotě místnosti k 2,04 g (0,020 mol) anhydridu kyseliny octové a míchá se při uvedené teplotě. Tento roztok se přidá za chlazení ledem k 2,8 g (0,013 mol) diethylesteru 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové kyseliny rozpuštěné v chloroformu. Pak se reakční směs míchá 30 minut při teplotě 0-5 °C a potom 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá olejový zbytek, který se vyjme do 15 ml methanolu a 5 ml vody, hodnota pH se upraví na 8 pomocí 2 N NaOH a reakční směs se míchá dalších 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se methanol odstraní za sníženého tlaku a hodnota pH získaného vodného roztoku se upraví na 5 koncentrovanou HCl. Žlutý roztok se extrahuje chloroformem (1 x 30 ml a 2 x 10 ml) a CHCl_3 fáze se vysuší MgSO_4 . Po zahuštění roztoku pomocí membránové vakuové vývěvy se získají 3 g žlutého oleje. Po odstranění těkavých složek pomocí membránové

vakuové vývěvy se získá chromatografií na 60 g silikagelu pomocí chloroformu:methanolu v poměru 25:1 2,65 g produktu ve formě žlutého oleje (DE-A-27 33 658).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8,4 (CHO, 0,5H), 7,94 (CHO, 0,5H), 4,1 (kvintet, 4H), 3,68 (t, 2H), 1,7-2,19 (m, 4H), 1,36 (t, $J=7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 162,65 (CHO), 156,96 (CHO), 61,72 (OCH_2CH_3), 46,31 (NCH_2 , $J=15$, 9 Hz), 22,15 (PC, $J=142,0$ Hz), 19,13 (C-2), 16,08 (OCH_2CH_3).

Příklad 8

Příprava diethylesteru kyseliny 3-(N-acetylhydroxyamino)-propylfosfonové

2,8 g (0,013 mol) diethylesteru kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové se přidá po kapkách za chlazení ledem k 2,65 g (0,026 mol) anhydridu kyseliny octové. Pak se reakční směs míchá 30 minut při teplotě 0-5 °C a potom 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá žlutý olejový zbytek, který se vyjme do 15 ml methanolu a 5 ml vody, hodnota pH se upraví na 8 pomocí 2 N NaOH a reakční směs se míchá dalších 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se methanol odstraní za sníženého tlaku a hodnota pH získaného vodného roztoku se upraví na 5 koncentrovanou HCl. Žlutý roztok se pak extrahuje opakovaně methylenchloridem (1 x 30 ml a 2 x 10 ml) a spojené CH_2Cl_2 fáze se vysuší MgSO_4 a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. 3,7 g získaného oleje se zbaví zbylých těkavých látek membránovou vakuovou vývěvou. Získá se tak 2,78 g žlutého oleje.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ =171,96 (C=O), 61,62 (OCH_2CH_3), 47,44 ($J=15, 49$ Hz), 22,13 (PC, $J=141, 8$ Hz), 19,3, 15,9 (OCH_2CH_3).

Příklad 9

Příprava monosodné soli kyseliny 3-(N-formylhydroxyamino)-propylfosfonové

Ke 4 ml acetamidu se při 0-5 °C přidají po kapkách 2 ml kyseliny mravenčí. Tento roztok se míchá 10 minut při výše uvedené teplotě a potom dalších 15 minut při teplotě místnosti, potom se roztok opět ochladí na 0 °C a přidá se k němu po kapkách při 0-5 °C 3,28 g (0,021 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové kyseliny rozpuštěné v 6 ml kyseliny mravenčí. Pak se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se roztok zahustí na rotační odparce za sníženého tlaku, získaný olej se rozpustí v 50 ml methanolu, roztok se zahřeje na 60 °C a smísí se s 10 ml ethanolu. Tím dojde k oddělení oleje, který se oddělí dekantací. Aby se z methanolického roztoku vysrážely bílé krystaly, smísí se s dalšími 50 ml ethanolu, směs se zahřeje k varu a bílý zbytek se odfiltruje. Zbytek se pak vyjme do 80 ml methanolu a 100 ml ethanolu za míchání. Tato směs se pak míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevný produkt se pak odfiltruje. (DE-A-27 33 658).

Příklad 10

Příprava monosodné soli kyseliny 3-(N-acetylhydroxyamino)-propylfosfonové

Suspenze 3,8 g (0,02 mol) kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfonové se vnese po kapkách při teplotě místnosti do 20 ml vody a 4,51 g (0,044 mol) anhydridu kyseliny octové. Pak se roztok míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti, hodnota pH

se pak upraví na 2,5 pomocí 0,2 N NaOH, roztok se zahustí pomocí membránové vakuové vývěvy, vyjme se do dvou 40 ml podílů vody, potom se voda opět odstraní zahuštěním, olej se promyje dvěma 30 ml podíly etheru a hodnota pH se upraví pomocí 1,6 g NaHCO₃ na 6,5. Po odstranění těkavých podílů ve vakuu se přidá 20 ml butanolu k odstranění zbytkové vody a rozpouštědla se opět odstraní za sníženého tlaku. Olej se dvakrát povaří s isopropanolem, isopropanolová fáze se odstraní a zbylý sklovitý zbytek se upráškuje pomocí špachtle a získá se tak žlutý pevný produkt (5,65 g). k provedení rekrystalizace se produkt vyjme do malého množství methanolu, nerozpouštěné podíly se odfiltrují a k filtrátu se po kapkách přidá aceton. První fitrací se získá 1 g produktu o teplotě tání 175 °C. Aby se produkt přečistil, rekrystalizace popsaná výše se opakuje. (DE-A-27 33 658).

Příklad 11

Příprava antiparaziticky účinných přípravků

Příprava injekcí:

1) Potřebné množství sterilního antiparazitického prostředku, monosodné soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové se rozplní do lahviček nebo do ampulí tak, aby jedna lahvička obsahovala 500 mg účinné složky. Pak se lahvičky hermeticky uzavřou k zamezení kontaminací bakteriemi. Do jednotlivé lahvičky se pak přidají 2 ml sterilní vody a přípravek je tak připraven k podávání.

V podstatě stejným způsobem jaký je popsáný v bodě (1) se připraví další, níže uvedené antiparazitické prostředky:

2) Jako účinná složka injekcí se použije 250 mg monosodné soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové.

3) Jako účinná složka injekcí se použije 250 mg monosodné soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylfosfonové.

4) Jako účinná složka injekcí se použije 500 mg monosodné soli kyseliny 3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylfosfonové.

5) Jako účinná složka injekcí se použije 250 mg monosodné soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylfosfonové.

Příprava tablet:

Vhodná směs pro přípravu tablet má následující složení:

monosodná sůl kyseliny	
3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové	200 mg
mannitol	400 mg
škrob	50 mg
stearan hořečnatý	10 mg

Příprava tobolek

monosodná sůl kyseliny	
3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové	300 mg
stearan hořečnatý	15 mg

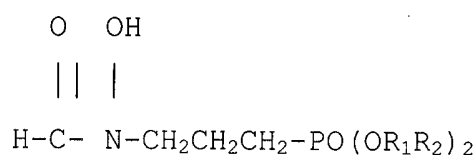
Uvedené složky se smísí a rozplní do tvrdých želatinových tobolek obvyklým způsobem.

Příprava olejové suspenze:

monosodná sůl kyseliny	
3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové	200 mg
Lanette-Wax®	50 mg
měkký parafin	100 mg
briliantová modř FCF	25 mg

Výše uvedené složky se smísí s tekutým parafinem na celkovou hmotnost 3 g a získá se tak infúzní přípravek.

Příklady způsobů přípravy sloučenin následujících vzorců:



- kde pro $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ znamená sloučeninu **12**
 kde pro $\text{R}_1=\text{H}$ nebo Na^+ a $\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ znamená sloučeninu **13**
 kde pro $\text{R}_1=\text{H}$ nebo Na^+ a $\text{R}_2=\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ znamená sloučeninu **14**

Příklad 12

Dioktadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové (**12**)

1 ekvivalent fosmidomycinu (FR-31564) a 6 ekvivalentů kyseliny tris(oktadecyl)-ortomravenčí se zahřívají 2 hodiny za míchání při sníženém tlaku a za teploty zpětného toku 2 hodiny. Potom se methanol a oktadecylester kyseliny mravenčí odpaří, rovněž za sníženého tlaku, přičemž teplota se musí

udržovat pod rozkladnou teplotou produktu. Další sekundární těkavé produkty se odstraní pomocí olejové vakuové vývěvy a získá se tak ve formě viskózního oleje sloučenina **12**.

(Podrobný postup provedení viz: D.A.Nicholson, W.A.Cilley, O.T.Quimby, J.Org.Chem.1970, 35, 3149-50).

Monoestery lze připravit jak z fosfidomycinu tak z dioktadecylesteru **12**.

Příklad 13

Monooktadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové kyseliny **13**

První návrh provedení:

0,21 mmol fosmidomycinu (kyseliny fosfonové) a 0,2 mmol oktadekanolu se rozpustí v 1-2 ml suchého pyridinu a pak se k získanému roztoku přidá po kapkách 0,67 mmol trichloracetonitrilu. Reakční směs se pak zahřívá 16 hodin při 80 °C a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se pak vyjme do vody (nerozpuštěné částice se odfiltrují membránovou filtrací), roztok se opět zahustí za sníženého tlaku a produkt se zpracuje chromatografií na silikagelu s použitím ethylacetatu, ethanolu a vody jako elučního prostředku. Sloučenina **13** se v tomto případě získá ve formě viskózního, gumovitého až sklovitého produktu. (Podrobný postup viz: G.B.Brookes, D, Edwards, J.D.I.Hatto, T.C.Smale, R.Southgate, Tetrahedron 1995, 51, 7999-814).

Druhý návrh provedení:

0,2 mmol diesteru, dioktadecylesteru kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfonové **13**, se rozpustí

v ethanolu a přidá se k 1 ekvivalentu KOH (v ethanolickém roztoku) a reakční směs se vaří 10 hodin při teplotě zpětného toku. Zavedením CO₂ se se vysráží draselné soli a odstraní se odfiltrováním. Filtrát se zahustí do sucha, získaný olej se vysuší P₂O₅, promyje se petroletherem a produkt se nakonec získá rekrystalizací z absolutního alkoholu po přidavku isopropanolu.

(Podrobnější provedení viz: V.Jagodic, Chem.Ber. 1960, 93, 2308-13).

Příklad 14

Monohehexadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-
-propylfosfonové (**14**)

Sloučenina **14** se připraví stejným způsobem jako sloučenina **13**.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití organofosforových sloučenin obecného vzorce (1)



kde R_1 a R_2 mají stejný nebo různý význam a znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogen, OX_1 , a OX_2 ,

kde X_1 a X_2 mohou mít stejný nebo různý význam zvolený ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál,

A znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující alkylen, alkenylen a hydroxyalkylen,

R_3 a R_4 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxyalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogen, OX_3 a OX_4 ,

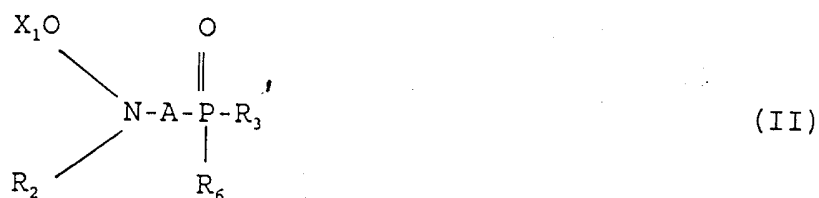
R_3 a R_4 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogen, OX_3 a OX_4 ,

kde X_3 a X_4 znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, silyl, kationt organické nebo anorganické baze, zejména kov první, druhé nebo třetí hlavní skupiny periodické soustavy prvků, amonium, substituované amonné sloučeniny a amonné sloučeniny odvozené od ethylendiaminu nebo od aminokyselin,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, esterů a solí esterů nebo jiných sloučenin které při aplikaci poskytnou sloučeniny k použití podle vynálezu ve formě metabolických produktů nebo rozkladných produktů,

pro přípravu farmaceutické kompozice určené pro terapeutickou nebo profylaktickou léčbu infekcí lidí a zvířat vyvolaných parazity, houbami a viry.

2. Použití sloučenin podle nároku 1, kde organofosforové sloučeniny mají obecný vzorec (II)



kde

X_1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný acyl, substituovaný nebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný aryl, substituovaný nebo nesubstituovaný aralkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný nebo nesubstituovaný heterocyklický radikál.

3. Použití sloučenin podle nároku 2, kde v uvedených sloučeninách R_2 znamená acylovou skupinu, výhodně alkanoylovou skupinu, a zvláště výhodně formylovou nebo acetylovou skupinu.

4. Použití sloučenin podle některého z předcházejících nároků, kde v uvedených sloučeninách R_3 a R_4 znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, methyl, ethyl,

OX_3 a OX_4 , kde X_3 a X_4 nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, sodík, draslík, methyl a ethyl.

5. Použití sloučenin podle některého z předcházejících nároků, kde v uvedených sloučeninách skupina A mezi atomem fosforu a atomem dusíku je tvořena řetězcem o třech atomech uhlíku, výhodně propylenovým, propenylenovým nebo hydroxypropylenovým řetězcem.

6. Použití sloučenin podle nároku 1 nebo 2, kde v uvedených sloučeninách R_4 znamená OX_4 a X_4 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, amonium a kovy první a druhé hlavní skupiny periodického systému, výhodně sodík, draslík, vápník nebo hořčík, amonné sloučeniny odvozené od ethylendiaminu nebo od aminokyselin, výhodně od ethanolamin, ethylendiamin, N,N-dibenzylethylendiamin a arginin.

7. Použití sloučenin podle některého z předcházejících nároků k léčbě infekcí vyvolaných viry ze skupiny virů parvoviridae, zejména parvoviry, dependoviry, densoviry, skupiny adenoviridae, zejména adenoviry, mastadenoviry, aviadenoviry, skupiny papovaviridae, zejména papovaviry, zvláště papilomaviry (takzvanými viry bradavic), polyomaviry, zejména JC viry, BK viry a miopapovaviry, skupiny herpesviridae, zejména viry herpes simplex, varicella-zosterviry, lidským cytomegalovirem, viry Epstein-Barrové, lidským herpes virem 6, lidským herpes virem 7, lidským herpes virem 8, skupiny poxviridae, zejména poxviry, ortopox virem, parapox virem, mollusum contagiosum virem, avipoxviry, capripoxviry, leporipoxviry, primárními hepatotropními viry, zejména viry hepatitidy jako jsou viry hepatitidy A, viry hepatitidy B, viry hepatitidy C, viry hepatitidy D, viry hepatitidy E, viry hepatitidy F, viry hepatitidy G, hepadnaviry, zejména všemi

hepatitidovými viry jako je virus hepatitidy B, viry hepatitidy D, viry skupiny picornaviridae, zejména pikornaviry, všemi enteroviry, všemi polioviry, všemi Cocksackie viry, všemi echoviry, všemi rinoviry, virem hepatitidy A, aftoviry, viry skupiny calciviridae, zejména viry hepatitidy E, viry skupiny reoviridae, zejména reoviry, orbiviry, rotaviry, viry skupiny togaviridae, zejména togaviry, alfaviry, rubiviry, pestiviry, rubeolla virem, viry skupiny flaviviridae, zejména flaviviry, ESME virem, virem hepatitidy C, viry skupiny orthomyxoviridae, zejména chřipkovými viry, viry skupiny paramyxoviridae, zejména paramyxoviry, morbilli virem, pneumovirem, virem spalniček a příušnic, viry skupiny rhabdoviridae, zejména rhabdoviry, rabies virem, lyssavirem, viscula stomatitis virem, viry skupiny coronaviridae, zejména coronaviry, viry skupiny Bunyaviridae, zejména Bunyaviry, nairo virem, phlebovirem, uuku virem, hantavirem, Hantaan virem, viry skupiny arenaviridae, zejména arenaviry, virem lymfocytární choriomeningitidy, viry skupiny retroviridae, zejména retroviry, všemi HTLV, virem lidské T-lymfocytární leukemie, onkoviridy, spumaviry, lentiviry a všemi HIV, viry skupiny filoviridae, zejména viry Marburg a Ebola, pomalými viry, priony, onkoviry a viry leukemie.

8. Použití podle některého z předcházejících nároků pro prevenci a léčbu infekcí vyvolaných jednobuněčnými parazity, zejména patogenními původci malárie, spavé nemoci, Chagasovy nemoci, toxoplazmózy, amébové úplavice, leishmaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis, acanthamebiasis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.

9. Použití podle některého z nároků 1 až 8, kde k uvedenému použití se použije farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku nejméně jednu organofosforovou sloučeninu a farmaceuticky přijatelný nosič.

10. Použití podle nároku 9 charakterizované tím, že použitý farmaceutický přípravek obsahuje nejméně jednu další farmaceuticky aktivní složku zejména ze skupiny zahrnující sulfonamid, sulfadoxin, artemisinin, atovaquon, chinin, chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin, halofantrin, pyrimethamin, artesin, tetracykliny, doxycyklin, proguanil, metronidazol, praziquantel, niklosamid, mebendazol, pyrantel, tiabendazol, diethylkarbamazin, piperazin, pyrivinum, metrifonat, oxamnichin, bithionol a suramin.

11. Použití podle nároku 10 charakterizované tím, že zahrnuje použití jedné nebo více složek ze skupiny zahrnující benzylpenicilin (Penicilin G), fenoxypeniciliny, isoxazolylnípeniciliny, aminopeniciliny, ampicilin, amoxicilin, bacampicilin, karboxypenicilin, tikarcilin, temocilin, acylaminopeniciliny, azlocilin, mezlocilin, piperacilin, apalcilin, mecilinam, cefalosporiny cefazolinové skupiny, cefuroximové skupiny, cefoxitinové skupiny, cefoxitin, cefotetan, cefmetazol, latamoxef, flomoxef, cefotaximové skupiny, cefozidim, ceftazidimové skupiny, ceftazidim, cefpirom, cefepim, a další cefalosporiny, cefsulodin, cefaperazon, orální cefalosporiny cefalexinové skupiny, laracarbef, cefprozil, nové orální cefalosporiny s rozšířeným spektrem, cefixim, cefpodoxim-proxetil, cefuroxim-axetil, cefetamet, cefotiam hexetil, cefdinir, ceftibuten, jiná β -laktamová antibiotika, karbapenem, imipenem/cilastatin, meropenem, biapenem, aztreonam, inhibitory β -laktamasy, kyselinu klavulanovou/amoxicilin, kyselinu

klavulanovou/tikarcilin, sulbaktam/ampicilin, tazobaktam/piperacilin, tetracykliny, oxytetracyklin, rolitetracyklin, doxycyklin, minocyklin, chloramfenikol, aminoglykosidy, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin, spektinomycin, makrolidy, erythromycin, klarithromycin, roxithromycin, azithromycin, dirithromycin, spiramycin, josamycin, linkosamidy, klindamycin, kyselina fusidová, glykopeptidová antibiotika, vankomycin, tekoplanin, pristinamycinové deriváty, fosfomycin, antimikrobiálně působící antagonisté kyseliny listové, sulfonamidy, ko-trimoxazol, trimethoprim, další kombinace diaminopyrimidin-sulfonamid, nitrofurany, nitrofurantoin, nitrofurazon, inhibitory gyrazy (chinolony), norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, enoxacin, fleroxacin, pefloxacin, lomefloxacin, Bay Y3118, nitroimidazoly, antimykobakteriální prostředky, isoniazid, rifampicin, rifabutin, ethambutol, pyrazinamid, streptomycin, kapreomycin, prothionamid, terizidin, dapson, klofazimin, lokální antibiotika, bacitracin, tyrothricin, polymyxiny, neomycin, kanamycin, paromycin, mupirocin, antivirové prostředky, acyklovir, ganciklovir, azidothymidin, didanosin, zalcitabin, thiacytidin, stavudin, ribavirin, idoxuridin, trifluridin, foskarnet, amantadin, interferony, tibolové deriváty, inhibitory proteinasy, fungicidní prostředky, polyeny, amfotericin B, nystatin, natamycin, azoly, azoly pro septickou léčbu, mikonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, UK-109,496, azoly pro lokální použití, klotrimazol, ekonazol, isokonazol, oxikonazol, bifonazol, flucytosin, griseofulvin, cyklopiroxolamin, tolnaftat, naftitin, terbinafin, amorolfín, antrachinony, kyselinu betulínovou, semiantrachinony, xanthony, naftochinony, arylaminoalkoholy, chinin, chinidiny, meflochin, halofantrin, chlorochin, amodiachin, akridin, benzonafthyridin, mepakrin, pyronaridin, dapson, sulfonamid,

sulfadoxin, sulfaleny, trimethoprim, proguanil,
chlorproguanil, diaminopyrimidin, pyrimethamin, primachin,
aminochinolony, WR 238,605, tetracyklin, doxycyklin,
klindamycin, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin,
artemisinin, dihydroartemisinin, 10b artemether, arteether,
artesunat, atovaquon, suramin, melarsoprol, nifurtimox, sodnou
sůl stiboglukonatu, pentamidin, amfotericin B, metronidazol,
kliočinol, mebendazol, niklosamid, praziquantel, pyrantel,
tiabendazol, diethylkarbamizin, ivermektin, bithionol,
oxamnichin, metrifonat, piperazin, embonat.

27.11.00

1/1

2000-1499

