

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99813703.0

[43] 公开日 2001 年 12 月 26 日

[11] 公开号 CN 1328465A

[22] 申请日 1999.11.20 [21] 申请号 99813703.0

[30] 优先权

[32] 1998.11.25 [33] DE [31] 19854402.2

[86] 国际申请 PCT/EP99/08965 1999.11.20

[87] 国际公布 WO00/30625 德 2000.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.25

[71] 申请人 朱马制药有限公司

地址 德国吉森

[72] 发明人 哈桑·朱马

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

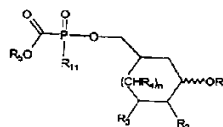
代理人 林晓红

权利要求书 5 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 膦酰基甲酸衍生物治疗感染的用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物预防和治疗由细菌、真菌或寄生虫引起的人和动物的感染的用途。本发明的化合物还用作植物的杀真菌剂、杀细菌剂和除草剂。

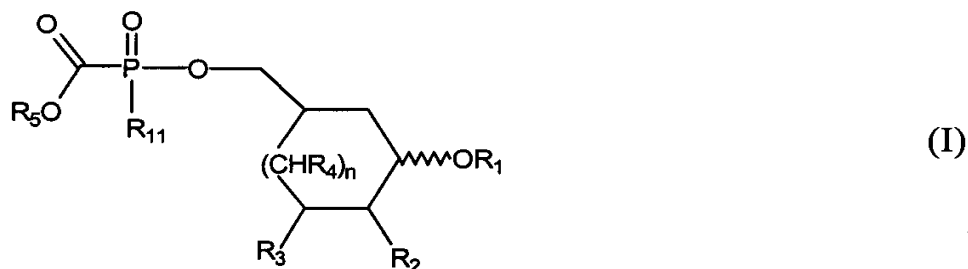


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 通式 I 的化合物及其药学可接受的盐、酯和酰胺和酯的盐以及其光学异构体在制备用于预防和治疗由细菌、真菌或寄生虫引起的人和动物的感染以及用作植物的杀真菌剂、杀细菌剂和除草剂的药物制剂中的用途,



其中之字形线表示具有 α 或 β 构型的化学键,

其中 n 是 0 或 1,

其中 R_{11} 选自由下述基团组成的组: C_{1-26} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-26} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-26} 炔基、 C_{1-26} 酰基、芳基- C_{0-26} -烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{0-26} -烷基、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-26} -烷基、卤素和 OX_{11} , 其中上述所有基团都可以被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代,

其中 X_{11} 选自由下述基团组成的组: 氢、 C_{1-26} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-26} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-26} 炔基、芳基- C_{0-26} -烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-26} 酰基、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-26} -烷基、 C_{1-26} 甲硅烷基, 其中上述所有基团都可以被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代, 并由有机和无机碱的阳离子, 尤其是元素周期表中第 I、II 和 III 主族的金属、铵、取代铵以及衍生自乙二胺或氨基酸的铵化合物组成,

其中 R_1 选自由下述基团组成的组: C_{1-24} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-24} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-24} 炔基和 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-24} -

烷基、 C_{1-12} -烷氧基- C_{1-12} -烷基，其中上述所有基团都可以是支链的或无支链的，并都可以任选地被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，

其中 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由下述基团组成的组：氢、卤素、氨基、乙酰氨基、叠氮基和 XR_6 基团，其中 X 是氧或硫，并且 R_6 选自由下述基团组成的组：氢、支链的或无支链的 C_{1-4} 烷基和 C_{2-4} 链烯基，其中 C_{1-4} 烷基和 C_{2-4} 链烯基都可以任选地被羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，或者

R_2 、 R_3 和 R_4 与特定的成对的氢代表桥氧基，

R_5 选自由下述基团组成的组：氢、 C_{1-24} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基- $(C_{0-24}$ -烷基)、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-24} -烷基、卤素，其中所有基团都可以是支链的或无支链的，并可以任选地被羟基、氨基、卤素、桥氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和 C_{2-5} 烷氧羰基取代，或可以含有 1-6 个双键或三键，其中，如果 R_5 是芳基- $(C_{1-24}$ -烷基)，则两个相邻的烷基或烷氧基也可以形成 5-6 元环，或

R_5 选自由下述基团组成的组： $R_9COOCHR_{10}$ 和 $R_9OCOOCHR_{10}$ ，其中 R_9 选自由下述基团组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基，其中所有基团都可以是支链的或无支链的，并可以任选地被羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，和

R_{10} 是支链的或无支链的 C_{1-4} 烷基，

以及其中如果 n 是 1，则式 I 中的取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 和 $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ 的构型独立地为 D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、D-甘露糖、L-甘露糖、D-塔罗糖、L-塔罗糖、D-阿洛糖、L-阿洛糖、D-阿卓糖、L-阿卓糖、D-古洛糖、L-古洛糖、D-艾杜糖、L-艾杜糖之一；或者

如果 n 是 0, 则式 I 中的取代基 R_2 、 R_3 和 $R_5\text{OOCPO}(\text{OH})\text{OCH}_2$ 的构型独立地为 D-核糖、L-核糖、D-阿拉伯糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、L-木糖、D-来苏糖、L-来苏糖之一。

2. 根据权利要求 1 的用途, 特征在于 R_5 是通式为 II 或 III 的苯基,



其中 R_7 和 R_8 相同或不同, 并连接于苯环的任意两个位置, 各自独立地选自由下述基团组成的组: 氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、 C_{2-5} 烷氧羰基, 以上所有基团都可以是支链的或无支链的, 或者

R_7 和 R_8 一起形成 3-4 个碳原子的无支链的饱和亚烷基链, 其连接于相邻的位置, 例如苯环的 2,3 位或 3,4 位, 或者

R_7 和 R_8 一起形成亚甲二氧基、1,1-亚乙二氧基 (ethylenedioxy)、1,1-亚乙烯二氧基、1,1-乙撑二氧基 (ethylenedioxy) 或 1,2-乙撑二氧基, 其连接于苯环的 2,3 位或 3,4 位。

3. 根据权利要求 1 的用途, 特征在于 R_5 为氢。

4. 根据权利要求 1-3 之一的用途, 其中 R_1 选自由下述基团组成的组: C_{9-24} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{9-24} 链烯基、 C_{9-24} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-24} 烷基和 C_{1-12} -烷氧基、 C_{8-12} -烷基。

5. 根据权利要求 4 的用途，其中 R_1 选自由下述基团组成的组：正十四烷基、正十八烷基、反式-9-十八碳烯-1-基和顺式-9-十八碳烯-1-基。

6. 根据前述权利要求之一的用途，其中 R_2 、 R_3 和 R_4 各自是羟基。

7. 根据前述权利要求之一的用途，其中糖苷键为 α 构型。

8. 根据前述权利要求之一的用途，其中糖苷键为 β 构型。

9. 根据权利要求 1-8 之一的用途，其中 n 是 1。

10. 根据权利要求 1-9 之一的用途，其中取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 和 $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ 的构型是 D-葡萄糖。

11. 根据前述权利要求之一的用途，用于治疗由细菌、真菌或者单细胞或多细胞寄生虫引起的感染。

12. 根据权利要求 11 的用途，用于治疗由选自由下述细菌组成的组的细菌引发的感染：丙酸杆菌科细菌，尤其是丙酸菌属，尤其是疮疱丙酸杆菌，放线菌科细菌，尤其是放线菌属，棒杆菌属细菌，尤其是白喉棒杆菌和假结核棒杆菌，分支杆菌科细菌，分支杆菌属细菌，尤其是麻风分支杆菌、结核分支杆菌、牛分支杆菌和鸟分支杆菌，衣原体科细菌，尤其是砂眼衣原体和鹦鹉热衣原体，利斯特氏菌属细菌，尤其是单核细胞增生利斯特氏菌，猪红斑丹毒丝菌细菌，梭菌属细菌，耶尔森氏菌属细菌，鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌和鲁氏耶尔森氏菌，枝原体科细菌，枝原体属和脉枝原体属细菌，尤其是肺炎枝原体，布鲁氏菌属细菌，博德特氏菌属细菌，奈瑟氏球菌科细菌，尤其是奈瑟氏球菌属和莫拉氏菌属细菌，尤其是脑膜炎奈瑟氏球菌、淋病奈瑟氏球菌和牛莫拉氏菌，弧菌科细菌，尤其是弧菌属、气单胞菌属、邻单胞菌属和发光杆菌属细菌，尤其是霍乱弧菌、鳃利斯顿氏菌和杀鲑气单胞菌，弯曲杆菌属细菌，尤其是空肠弯曲杆菌空肠亚种、大肠弯

曲杆菌和胚胎弯曲杆菌，螺杆菌属细菌，尤其是幽门螺杆菌，螺旋体科和钩端螺旋体科细菌，尤其是密螺旋体属、疏螺旋体属和钩端螺旋体属细菌，尤其是布氏疏螺旋体菌，放线杆菌属细菌，军团菌科细菌，军团菌属细菌，立克次氏体科和巴尔通氏体科细菌，诺卡氏菌属和红球菌属细菌，嗜皮菌属细菌，假单胞菌科细菌，尤其是假单胞菌属和黄单胞菌属细菌，肠杆菌科细菌，尤其是埃希氏菌属、克雷伯氏菌属、变形菌属、普罗威登斯菌属、沙门氏菌属、沙雷氏菌属和志贺氏菌属细菌，巴斯德氏菌科细菌，尤其是嗜血菌属，微球菌科细菌，尤其是微球菌属和葡萄球菌属细菌，链球菌科细菌，尤其是链球菌属和肠球菌属细菌，芽孢杆菌科细菌，尤其是芽孢杆菌属和梭菌属细菌，以及用于根除胃肠道溃疡中的螺杆菌。

13. 根据权利要求 12 的用途，用于预防和治疗由单细胞寄生虫引发的感染，所述单细胞寄生虫选自引发疟疾、昏睡病、查加斯病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、毛滴虫病、间质性浆细胞性肺炎、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、*acanthamoebosis*、耐格里原虫病、球虫病、贾第虫病和兰氏鞭毛虫病的生物体。

14. 治疗由细菌、真菌或寄生虫引起的感染疾病的方法，其中将治疗有效量的权利要求 1-11 之一的化合物给予患有由细菌、真菌或寄生虫引起的感染的患者。

其中之字形线表示具有 α 或 β 构型的化学键，

n 是 0 或 1，

其中 R_{11} 选自由下述基团组成的组： C_{1-26} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-26} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-26} 炔基、 C_{1-26} 酰基、芳基- C_{0-26} -烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{0-26} -烷基、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-26} -烷基、卤素和 OX_{11} ，其中上述所有基团都可以被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，

其中 X_{11} 选自由下述基团组成的组：氢、 C_{1-26} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-26} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-26} 炔基、芳基- C_{0-26} -烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-26} 酰基、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-26} -烷基、 C_{1-26} 甲硅烷基，其中上述所有基团都可以被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 的烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，并由有机和无机碱的阳离子，尤其是元素周期表中第 I、II 和 III 主族的金属、铵、取代铵以及乙二胺或氨基酸的铵化合物组成，

其中 R_1 选自由下述基团组成的组： C_{1-24} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{2-24} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{2-24} 炔基和 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-24} -烷基、 C_{1-12} -烷氧基- C_{1-12} -烷基，其中上述所有基团都可以是支链的或无支链的，并都可以任选地被 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，

其中 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立地选自由下述基团组成的组：氢、卤素、氨基、乙酰氨基、叠氮基和 XR_6 基团，其中 X 是氧或硫，并且 R_6 选自由下述基团组成的组：氢、支链的或无支链的 C_{1-4} 烷基和 C_{2-4} 链烯基，其中 C_{1-4} 烷基和 C_{2-4} 链烯基可以任选地被羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，或者

R_2 、 R_3 和 R_4 与特定的成对的氢代表桥氧基，

R_5 选自由下述基团组成的组：氢、 C_{1-24} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基- $(C_{0-24}$ 烷基)、含一个或两个氮、氧或硫原子的 C_{3-8} -杂环烷基- C_{0-24} -

烷基、卤素，其中所有基团都可以是支链的或无支链的，并可以任选地被羟基、氨基、卤素、桥氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和 C_{2-5} 烷氧羰基取代，或可以具有 1-6 个双键或三键，其中，如果 R_5 是芳基-(C_{1-24} -烷基)，则两个相邻的烷基或烷氧基也可以形成 5-6 元环，或

R_5 选自由下述基团组成的组： $R_9COOCHR_{10}$ 和 $R_9OCOOCHR_{10}$ ，其中 R_9 选自由下述基团组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} 烷基，其中所有基团都可以是支链的或无支链的，并可以任选地被羟基、氨基、卤素或桥氧基取代，和

R_{10} 是支链的或无支链的 C_{1-4} 烷基，

以及其中如果 n 是 1，则式 I 中的取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 和 $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ 的构型独立地为 D-葡萄糖、L-葡萄糖、D-半乳糖、L-半乳糖、D-甘露糖、L-甘露糖、D-塔罗糖、L-塔罗糖、D-阿洛糖、L-阿洛糖、D-阿卓糖、L-阿卓糖、D-古洛糖、L-古洛糖、D-艾杜糖、L-艾杜糖之一；或者如果 n 是 0，则式 I 中的取代基 R_2 、 R_3 和 $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ 的构型独立地为 D-核糖、L-核糖、D-阿拉伯糖、L-阿拉伯糖、D-木糖、L-木糖、D-来苏糖、L-来苏糖之一。

本发明的化合物中的糖苷键优选为 α 构型。更优选为 R_5 是通式为 II 或 III 的苯基，



其中 R_7 和 R_8 相同或不同，并连接于苯环的任意两个位置，各自独立地选自由下述基团组成的组：氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、 C_{2-5} 烷氧羰基，以上所有基团都可以是支链的或无支链的，或者

R_7 和 R_8 一起形成 3-4 个碳原子的无支链的饱和亚烷基链，其连接于相邻的位置，例如苯环的 2,3 位或 3,4 位，或者

R_7 和 R_8 一起形成亚甲二氧基、1,1-亚乙二氧基（ethylenedioxy）、1,1-亚乙烯二氧基、1,1-乙撑二氧基（ethylenedioxy）或 1,2-乙撑二氧基，其连接于苯环的 2,3 位或 3,4 位。

而且优选的式 I 的化合物是那些其中 R_1 选自由下述基团组成的组的化合物： C_{9-24} 烷基、具有 1-6 个双键的 C_{9-24} 链烯基、具有 1-6 个三键的 C_{9-24} 炔基、 C_{3-8} -环烷基- C_{6-24} -烷基和 C_{1-12} -烷氧基- C_{8-12} -烷基，其中上述各个基团可以任选地是支链的或无支链的，并都可以被羟基、氨基、卤素或桥氧基取代。

特别地，优选使用那些其中 R_1 选自由下述基团组成的组的化合物：正十四烷基、正十八烷基、反式-9-十八碳烯-1-基和顺式-9-十八碳烯-1-基。 R_2 、 R_3 、 R_4 优选各自是羟基。 R_5 优选为氢。此外， n 优选为 1，并且取代基 R_2 、 R_3 、 R_4 和 $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ 的构型为 D-葡萄糖。

R_{11} 优选表示 OX_{11} ，其中 X_{11} =氢。

以下给出酰基的适当的实例：

脂肪族酰基定义为来自脂肪酸的酰基残基，包括以下基团：

烷酰基（例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等）；链烯酰基（例如丙烯酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基等）；

烷基硫代烷酰基（例如甲基硫代乙酰基、乙基硫代乙酰基等）；链

烷磺酰基（例如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基等）；烷氧羰基（例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基等）；烷基氨基甲酰基（例如甲基氨基甲酰基等）；(N-烷基)硫代氨基甲酰基（例如(N-甲基)硫代氨基甲酰基等）；烷基 carbamimidoyl（例如甲基 carbamimidoyl 等）；乙二酸一酰基；烷草酰基（例如甲草酰基、乙草酰基、丙草酰基等）。

上述脂肪族酰基的实例中，脂肪族烃部分，特别是烷基或烷烃残基可以任选地有一个或多个适当的取代基，如氨基、卤素（例如氟、氯、溴等）、羟基、肟基、羧基、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、烷氧羰基、酰氨基（例如苄氧碳酰氨基等）、酰氧基（例如乙酰氧基、苯甲酰氧基等）等；含这些取代基的脂肪族酰基优选为，例如，被氨基、羧基，氨基和羧基、卤素、酰氨基等取代的烷酰基。

芳香族酰基定义为那些来自含取代或未取代芳基的酸的酰基，其中芳基可以包括苯基、甲苯甲酰基、二甲苯基和萘基等；其适当的实例如下所示：

芳酰基（例如苯甲酰基、甲苯甲酰基、二甲苯酰基、萘甲酰基和邻苯二甲酰等）；芳烷酰基（例如苯乙酰基等）；芳链烯酰基（例如肉桂酰基等）；芳氧烷酰基（例如苯氧乙酰基等）；

芳基硫代烷酰基（例如苯基硫代乙酰基等）；芳基氨基烷酰基（例如 N-苯基甘氨酸酰基等）；芳烃磺酰基（例如苯磺酰基、甲苯磺酰基、二甲苯磺酰基、萘磺酰基等）；芳氧羰基（例如苯氧羰基、萘氧羰基等）；芳烷氧羰基（例如苄氧羰基等）；芳基氨基甲酰基（例如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基等）；芳基乙醛酰基（例如苯基乙醛酰基等）。

上述芳香族酰基的实例中，芳烃部分（尤其是芳基）和/或脂肪族烃部分（特别是烷烃残基）可任选地有一个或多个适当的取代基，

如那些已描述的作为烷基或烷烃残基的适当的取代基的取代基。优选的含特定取代基的芳香族酰基的实例是卤素和羟基取代的芳酰基、卤素取代的芳酰基、羟基、肟基、二卤代烷酰氧基亚氨基取代的芳烷酰基，以及芳基硫代氨基甲酰基（例如苯基硫代氨基甲酰基等）；

芳基 carbmimidoyl（例如苯基 carbmimidoyl 等）。

杂环酰基表示来自含杂环基团的酸的酰基，包括：

杂环羰基，其中杂环基是含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香族或脂肪族五员或六员杂环（例如苯硫基、呋喃甲酰基、吡咯羰基、烟酰基（nicotiny1）等）；

杂环一烷酰基，其中杂环基是含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的五员或六员杂环（例如苯硫乙酰基、呋喃乙酰基、咪唑丙酰基、四唑乙酰基、2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧基亚氨基乙酰基等）等。

上述杂环酰基的实例中，杂环和/或脂肪族烃部分可以任选地包括一个或多个适当的取代基，例如与上述烷基和烷烃基团的取代基相同的。

芳基是芳烃残基，如苯基、萘基等，其可以任选地包括一个或多个适当的取代基，如烷基、链烯基、炔基、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基等）、卤素（例如氟、氯、溴等）、硝基等。

“芳烷基”包括一、二、三苯基烷基，如苯甲基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基等，其中芳香族部分可以任选地包括一个或多个适当的取代基，如烷氧基（例如甲氧基、乙氧基等）、卤素（例如氟、氯、溴等）、硝基等。

WO 98/16537 提供了这些化合物的制备方法的详尽的描述。

这些有机磷化合物特别适合治疗和预防由细菌、单细胞和多细胞寄生虫以及真菌引起的人和动物的感染。

这些化合物对单细胞寄生虫（原生动物），尤其是对诱发疟疾

和昏睡病、诱发查加斯病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、毛滴虫病、间质性浆细胞性肺炎、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、*acanthamoebosis*、耐格里原虫病、球虫病、贾第虫病和兰氏鞭毛虫病的生物体有活性。

因此这些化合物尤其适于预防疟疾和昏睡病，以及查加斯病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、毛滴虫病、间质性浆细胞性肺炎、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、*acanthamoebosis*、耐格里原虫病、球虫病、贾第虫病和兰氏鞭毛虫病。

本发明的活性物质特别适于抵御以下细菌：

丙酸杆菌科细菌，尤其是丙酸菌属，尤其是疮疱丙酸杆菌，放线菌科细菌，尤其是放线菌属，棒杆菌属细菌，尤其是白喉棒杆菌和假结核棒杆菌，分支杆菌科细菌，分支杆菌属细菌，尤其是麻风分支杆菌、结核分支杆菌、牛分支杆菌和鸟分支杆菌，衣原体科细菌，尤其是砂眼衣原体和鹦鹉热衣原体，利斯特氏菌属细菌，尤其是单核细胞增生利斯特氏菌，猪红斑丹毒丝菌细菌，梭菌属细菌，耶尔森氏菌属细菌，鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌和鲁氏耶尔森氏菌，枝原体科细菌，枝原体属和脲枝原体属细菌，尤其是肺炎枝原体，布鲁氏菌属细菌，博德特氏菌属细菌，奈瑟氏球菌科细菌，尤其是奈瑟氏球菌属和莫拉氏菌属细菌，尤其是脑膜炎奈瑟氏球菌、淋病奈瑟氏球菌和牛莫拉氏菌，弧菌科细菌，尤其是弧菌属、气单胞菌属、邻单胞菌属和发光杆菌属细菌，尤其是霍乱弧菌、鳃利斯顿氏菌和杀鲑气单胞菌，弯曲杆菌属细菌，尤其是空肠弯曲杆菌空肠亚种、大肠弯曲杆菌和胚胎弯曲杆菌，螺杆菌属细菌，尤其是幽门螺杆菌，螺旋体科和钩端螺旋体科细菌，尤其是密螺旋体属、疏螺旋体属和钩端螺旋体属细菌，尤其是布氏疏螺旋体菌，放线杆菌属细菌，军团菌科细菌，军团菌属细菌，立克次氏体科和巴尔通氏体科细菌，诺卡氏菌属和红球菌属

细菌，嗜皮菌属细菌，假单胞菌科细菌，尤其是假单胞菌属和黄单胞菌属细菌，肠杆菌科细菌，尤其是埃希氏菌属、克雷伯氏菌属、变形菌属、普罗威登斯菌属、沙门氏菌属、沙雷氏菌属和志贺氏菌属细菌，巴斯德氏菌科细菌，尤其是嗜血菌属，微球菌科细菌，尤其是微球菌属和葡萄球菌属细菌，链球菌科细菌，尤其是链球菌属和肠球菌属细菌，芽孢杆菌科细菌，尤其是芽孢杆菌属和梭菌属细菌。

因此有机磷化合物及其衍生物适于治疗白喉、寻常痤疮、利斯特菌病，动物的猪丹毒，人和动物的气性坏疽，人和动物的恶性水肿，人和动物的结核，人和动物的麻疯以及进一步的分支杆菌病，动物的类结核、鼠疫，人和动物的肠系膜淋巴结炎和假结核病、霍乱、军团病，人和动物的疏螺旋体病，人和动物的钩端螺旋体病、梅毒，人和动物的弯曲杆菌属小肠炎感染，动物的莫拉菌属角膜结膜炎和浆膜炎，人和动物的布氏菌病，人和动物的炭疽，人和动物的放线菌病、链丝菌病，动物的鹦鹉热/鸟疫、Q 热和埃利希菌病。

这些化合物还对根除胃肠道溃疡中的螺杆菌有效。

这些化合物也可以与其它抗生素组合使用治疗上述疾病。异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素、丙硫异烟胺和氨苯砒特别适合与其他抗感染药组合制剂用于治疗结核。

所描述的化合物，即式 I 的有机磷化合物及其酯、酰胺和盐对单细胞和多细胞寄生虫有显示强的细胞毒活性，尤其是对诱发疟疾和昏睡病的微生物。因此根据本发明所用的化合物有助于治疗由细菌、寄生虫和真菌引起的人和动物的感染疾病。这些化合物也适合于预防由细菌、寄生虫和真菌引起的疾病。

根据本发明所用的有机磷化合物，通常包括为此目的的药学可接受的盐、酰胺、酯和酯的盐或给予后，以代谢物或降解产物给出本发明的化合物的化合物，它们可以以与已知的具有抗感染作用的

试剂类似的方式（与无毒、药学可接受的赋形剂混合）配方以给予。

这些化合物的药学可接受的盐包括本发明式 I 化合物的质子化形式所形成的有机酸或无机酸的铵盐，例如盐酸、硫酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、对甲苯磺酸的铵盐。

药学特别适合的盐也包括，如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、乙醇胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐和氨基酸的盐，例如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐。

使用测试系统确定物质的活性。该系统基于体外测定对细菌、寄生虫、真菌或植物生长的抑制。对本领域技术人员已知的方法部分用于此目的。

例如，通过测定对血液培养物中疟疾寄生虫生长的抑制来确定抗疟疾活性。

抗菌活性根据对细菌在营养培养基和液体培养基上的生长的抑制而确定。

抗真菌活性根据对真菌在营养培养基和液体培养基上生长的抑制而确定。

一些要研究的微生物只能在动物模型中研究，在这种情况下，将使用合适的模型。

在体外测量系统中显示活性的物质然后进一步在体内模型中研究。

在合适的动物模型中进一步评价抗寄生虫、杀真菌、抗菌活性。

除草活性的筛选通过海藻体系和在标准条件下植物的异戊二烯释放而确定。

具有药学活性的试剂可以制成单位剂量的药物制剂。这意味着制剂可以是单独组份的形式，例如片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂、栓剂和安瓿剂，其活性物质的含量等于单独剂量的一部分或几倍。剂量单位可以含有单独剂量的 1、2、3 或 4 倍，或者单独剂量的 1/2、

1/3 或 1/4。单独剂量优选含有一次给予的量的活性物质，通常为每日剂量的全部、一半，三分之一或四分之一。

无毒、惰性的药学适合的赋形剂指固体、半固体或液体稀释剂、填料和各种配方助剂。

优选的药物制剂是片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、栓剂、溶液剂、混悬剂和乳剂、糊剂、软膏剂、凝胶、乳膏、洗剂、散剂和喷剂。片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可以含有活性物质与常规赋形剂，例如（a）填料和膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和二氧化硅，（b）粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮，（c）湿润剂，例如甘油，（d）悬浮剂，例如琼脂、碳酸钙和碳酸钠，（e）溶解缓速剂，如石蜡，和（f）吸收促进剂，如季铵化合物，（g）湿润剂，如鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯，（h）吸附剂，如高岭土和膨润土，和（i）润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙和硬脂酸镁和固体聚乙二醇，或者以上（a）到（i）中所描述的物质的混合物。

片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可以具有常规包衣和壳，所述包衣和壳任选地含有遮光剂，也可以这样构成以使其延迟释放或优先在肠道的特定部位释放活性物质，其中可以使用例如聚合物或蜡作为基质。

活性物质任选地与一种或多种上述赋形剂，也可以以微胶囊的形式存在。

栓剂除活性物质之外还可以含有常规水溶性或水不溶性赋形剂，例如聚乙二醇，脂肪，例如可可脂和高级酯（例如 C_{14} 醇和 C_{16} 脂肪酸的酯），或这些物质的混合物。

软膏剂、糊剂、乳膏和凝胶除活性物质之外还可以含有常规赋形剂，例如动物和植物脂肪、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、二氧化硅、滑石粉和氧化锌

或这些物质的混合物。

散剂和喷剂除活性物质之外还可以含有常规赋形剂，如乳糖、滑石粉、二氧化硅、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷剂还可以另外含有常规推进剂，如含氯氟烃。

溶液剂和乳剂除活性物质之外还可以含有常规赋形剂，如溶剂、增溶剂和乳化剂，例如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油，尤其是棉籽油、花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻籽油和芝麻油、甘油、环亚甲基甘油醚、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖脂肪酸酯，或这些物质的混合物。

对于非肠胃给予的溶液剂或乳剂也可以以无菌、等渗形式存在。

混悬剂除活性物质之外可以含有常规赋形剂，如液体稀释剂，例如水、乙醇、丙二醇，悬浮剂，例如乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶，或这些物质的混合物。

上述配方还可以含有着色剂、防腐剂和改善口味和气味的添加剂，例如薄荷油和桉树油，和甜味剂，例如糖精。

在上述药物制剂中，通式 I 的活性物质的浓度优选为约全部混合物的 0.1-99.5 wt.%，优选占全部混合物的 0.5-95 wt.%。

除去通式 I 的活性物质之外，药物制剂还可以含有其它药学活性物质。

这些化合物可以与此前已描述的具有抗菌、抗霉菌和抗寄生虫性质的物质一起使用。这些物质特别包括在治疗中已经有所应用或者仍在被使用的化合物。列于 Red List 或 Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 第 9 版, 1998, Schatauer Verlag, 或者在英特网上 <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/>

[hrm129.html](#) 的物质是特别适于此目的的。具体地说，所述衍生物可以特别地与以下药物一起存在：青霉素类，苄基青霉素（青霉素G）、苯氧基青霉素、异恶唑基青霉素、氨基青霉素、氨苄青霉素、阿莫西林、巴氨西林、羧基青霉素、替卡西林、它莫西林、酰氨基青霉素、阿洛西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、美西林，头孢菌素类，头孢唑啉类，头孢呋辛类，头孢西丁类，头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、拉氧头孢、氟氧头孢、头孢噻肟类、cefazidime，头孢他啶类，头孢他啶、头孢比隆、头孢吡肟，常规头孢菌素类，头孢黄啶、头孢哌酮、头孢氨苄类的口服头孢菌素类，氯拉卡比、头孢罗齐，新的广谱口服头孢菌素类，头孢克肟、头孢泊肟丙酯、头孢呋肟酯、头孢他美、头孢替安己酯、头孢地平、头孢布坦，其它 β -内酰胺抗生素类，carbapenem、亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南、氨曲南， β -内酰胺酶抑制剂，棒酸/阿莫西林、棒酸/替卡西林、舒巴坦/阿莫西林、唑巴坦/哌拉西林，四环素类，四环素、硝酸吡甲四环素、多西环素、米诺环素、氯霉素、氨基苷类，庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、丁胺卡那霉素、壮观霉素，大环内酯类，红霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿齐诺霉素、地红霉素、螺旋霉素、交沙霉素，林可酰胺类，克林霉素、夫西地酸，糖肽抗生素类，万古霉素、太可菌素，原始霉素衍生物类，磷霉素，抗菌叶酸拮抗剂，磺胺类，co-trimoxazole、甲氧苄啶，其它二氨基嘧啶磺胺组合，硝基呋喃、硝基呋喃妥英、硝呋醛，回旋酶抑制剂（喹诺酮类），诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、西洛沙星、依诺沙星、氟罗沙星、培氟沙星、洛美沙星，Bay Y3118，硝基咪唑类，抗分支杆菌试剂，异烟肼、利福平、利福布丁、吡嗪酰胺、链霉素、缠霉素、丙硫异烟胺、苯环丝氨酸、达普宋、氯法齐明，局部用抗生素，杆菌肽、短杆菌素、多粘菌素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、百多邦，抗病毒试剂，阿昔洛韦、更昔洛韦、叠氮胸苷、地达诺新、扎西他宾、

噻胞苷、司他夫定、利巴韦林、碘苷、曲氟尿苷、膦卡萘替、金刚烷胺、干扰素类，tibol 衍生物，蛋白酶抑制剂，抗霉菌素，聚烯类，两性霉素 B、制霉菌素、那他霉素，唑系，脓毒病治疗的唑系，咪康唑、酮康唑、依他康唑、氟康唑、UK-109496，局部应用的唑系，克霉唑、益康唑、异康唑、奥昔康唑、联苯苄唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、环吡酮胺、托萘酯、纳夫替芬、特比萘芬、阿莫罗芬，蒽醌类，桦木酸、半蒽醌类，氧杂蒽酮类，萘醌类，芳氨基醇类，奎宁，喹宁丁类，甲氟喹、氯氟菲醇、氯奎、阿莫地喹、吡啶、苯并萘啶、麦帕克林、萘洛啶、胺苯砒，磺胺类，磺胺多辛、磺胺林、甲氧苄啶、氯胍、氯丙胍，二氨基嘧啶类，乙胺嘧啶、伯氨喹，氨基喹啉类，WR 238，605、四环素、多西环素、克林霉素、诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、青蒿素、二氢青蒿素、10b 蒿甲醚、蒿甲醚、atresunate、阿托夸酮、苏拉明、美拉肿醇、硝呋莫司、葡萄糖酸锑钠、戊双肼、两性霉素 B、甲硝唑、氯碘喹啉、甲苯咪唑、氯硝柳胺、吡喹酮、噻嘧啶、噻唑咪唑、二乙碳酰嗪、伊维菌素、硫二氯酚、羟氨喹、敌百虫、驱蛔灵、双羟萘酸盐。

此外，有机磷化合物可以与磺胺、磺胺多辛、青蒿素、阿托夸酮、奎宁、氯奎、羟氯奎、甲氟喹、氯氟菲醇、乙胺嘧啶、armesin、四环素、多西环素、氯胍、甲硝唑、吡喹酮、氯硝柳胺、甲苯咪唑、噻嘧啶、噻唑咪唑、乙胺嗪、哌嗪、扑蛲灵、敌百虫、羟氨喹、硫氯酚或苏拉明或两种或多种这些物质组合存在于药物制剂中。

使用已知的方法用常规方式制备上述药物制剂，例如把赋形剂和活性物质混合。

上述制剂可以经口服、直肠、非肠胃（静脉内、肌内、皮下）、脑池内、阴道内、腹膜内、局部使用（散剂、软膏剂、滴剂）给予人或动物，并用于腔、体腔内的感染的治疗。可以考虑的合适的制剂是注射液、口服治疗的溶液剂和混悬剂、凝胶、浸剂配方、乳剂

软膏剂或滴剂。局部治疗可以使用眼科和皮肤科配方，银和其它盐，滴耳剂、眼用软膏剂，散剂或溶液剂。还可以通过饲料或饮用水将适当的配方给予动物。对人和动物可以使用凝胶、粉末状配方、散剂、片剂、控释片剂、预混合剂、浓缩物、颗粒剂、丸剂、片剂、boli、胶囊剂、气雾剂、喷剂、吸入配方。根据本发明所用的化合物还可以将其它载体加入其中，例如塑料（用于局部治疗的塑料链），胶原或骨粘固粉。

已证实给予人和动物通式 I 的活性物质的总量为每 24 小时 0.05-2000 毫克/千克体重，优选为 5-1000 毫克/千克体重是有利的，为达到所希望的结果，任选地分两次或多次给予。每次单独使用的剂量优选含活性物质约 0.25-2000 毫克，分每天 1-4 次给予。但是根据进行治疗的患者的特点和体重，疾病的特性和严重程度，制剂的特点和药物制剂的给予途径以及给予周期，可能需要偏离上述剂量。

以溶液剂、糖浆剂、乳剂或混悬剂形式存在的口服给予的液体制剂含有例如 0.1-50 wt.%的活性物质。而局部给予的溶液剂、凝胶、混悬剂等所含的活性物质优选占制剂的 0.05-20 wt.%。

在一些情况中，活性物质的用量少于上述的剂量就足够了，而在另外一些情况中则必需使用多于上述的量的活性物质。本领域的技术人员对于特定的情况将根据自己的技能确定最优的剂量与给予途径。

根据本发明所用的化合物可以以常规浓度和制剂形式与饲料、饲料制剂或饮用水一起给予动物。

根据本发明所用的化合物还可很好地用于植物的杀细菌剂、杀真菌剂和除草剂。

实施例

下列物质用于测定其抗疟疾活性：

羧膦酸正十八烷基- α -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 1
羧膦酸顺式-9-十八碳烯-1-基- α -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 2
羧膦酸反式-9-十八碳烯-1-基- α -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 3
羧膦酸正十四烷基- α -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 4
羧膦酸正十四烷基- β -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 5
羧膦酸正十二烷基- α -D-吡喃葡萄糖苷-6-酯二钠	物质 6
羧膦酸正二十烷基- β -D-吡喃半乳糖苷-6-酯二钠	物质 7

在感染了鼠疟疾病原体 *vinckei* 疟原虫的小鼠上测定物质 1-7 的抗疟疾活性。测试按照改进的 Peters 方案[W. Peters, 疟疾, J. P. Kreier 编, Academic Press, 纽约 1980, 第 1 卷, 160-161 页]进行。为此, 在 0 天通过腹膜内注射使小鼠感染 10^7 被感染的红血球。在第 1 天通过吉姆萨染色的血液涂片证实成功的感染。在第 1-4 天每天通过腹膜腔注射两次各种剂量的这些物质进行治疗。在每种剂量治疗三至四只小鼠。在第 5 天通过血涂片测定经治疗的小鼠和未治疗的对照的血液寄生虫含量。计算进行治疗的动物血液中寄生虫含量相对对照组的降低百分比。将数值外推得到血液中寄生虫含量下降到 50% 时的药物浓度 (ED50)。

下表给出结果, 即 ED50 值:

表

物质号	ED50/(毫克/千克)
1	240
2	320
3	570
4	180
5	280
6	370
7	420