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 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:
A61K 31/66, 31/10, A61P 31/04, 33/02	**A2**	**WO 00/30653**
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08964

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. November 1999 (20.11.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 54 310.7 25. November 1998 (25.11.98) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D–35398 Gießen (DE).

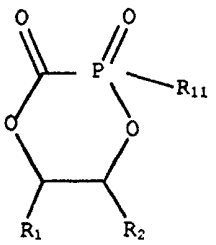
(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D–60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) **Title:** USE OF PHOSPHONOFORMIC ACID DERIVATIVES FOR TREATING INFECTIONS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON PHOSPHONOAMEISENSÄUREDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN



(I)

(57) **Abstract**

The invention relates to the use of a compound of formula (I) for the prophylaxis and therapy of infectious processes in humans and animals, which processes are induced by bacteria, fungi or parasites. The inventive compound is also used as fungicidal, bactericidal or herbicidal agent in plants.

(57) **Zusammenfassung**

Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden, und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Verwendung von Phosphonoameisensäurederivaten zur Behandlung von Infektionen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phosphonoameisensäurederivaten zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die Phosphonoameisensäurederivate die physiologisch verträglichen Salze, Ester und Amide.

Phosphonoameisensäuren sind bereits für ihre antiviralen Eigenschaften bekannt. Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von viralen Infektionen sind bereits in den US-Patenten Nr. 4 215 113, 4 339, 4 665 062 und 4 771 041 beschrieben worden.

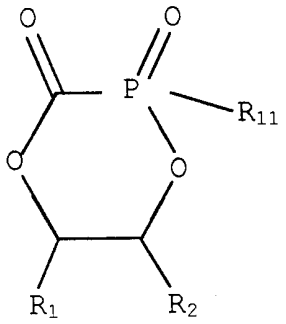
Insbesondere ist die antivirale Wirkung von Phosphonoameisensäurederivaten sowie ihre Herstellung in WO 98/16537 und WO 98/25938 beschrieben worden.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen bzw. geringere Umweltbelastungen verursachen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt sowohl eine antiinfektiöse Wirkung gegen Bakterien, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten als auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I

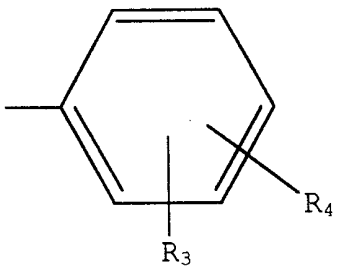


in der R_{11} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-26}-Alkylresten, C_{2-26}-Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-26}-Alkinylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{1-26}-Acylresten, Ar-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Heterocycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, Halogen und OX_{11} besteht, wobei alle vorgenannten Reste mit C_{1-9}-Alkyl-, C_{1-9}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können,
wobei X_{11} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, C_{1-26}-Alkylresten, C_{2-26}-Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-26}-Alkinylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, Ar-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkylresten, C_{1-26}-Acylresten, C_{3-8}-Heterocycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, C_{1-26}-Silylresten, wobei alle vorgenannten Reste mit C_{1-9}-Alkyl-, C_{1-9}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und aus einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

in der R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus C_{1-24}-Alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkylresten, C_{3-8}-Cycloalkyl-C_{1-24}-alkylresten, C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkoxy-C_{1-24}-alkylresten und C_{1-24}-Alkylthio-C_{1-24}-alkylresten, Acylresten, Ar-(C_{1-24})-alkylresten, C_{3-8}-Heterocyloalkyl- C_{0-24}-alkylresten, Halogen und Wasserstoff besteht, und jeder C_{1-24}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Halogen-, Oxogruppen oder C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten, C_{1-24}-Alkylaminoresten, Di-(C_{1-24}-Alkyl)aminoresten, C_{1-24}-Alkylcabonylaminoresten, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)aminoresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonylaminoresten oder C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkoxycarbonyl)aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder Aralkylrest, heterocyclische Rest, C_{1-24}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann, oder

in der R_1-CH-CH-R_2 einen Teil eines C_{4-8}-Kohlenstoffrings bilden, der wahlweise mit Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen oder mit C_{1-24}-Alkylresten, C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkylaminoresten, Di-(C_{1-24}-Alkyl)aminoresten, C_{1-24}-Alkylcabonylresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonylresten, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylaminoresten, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, oder wobei R_{10} ein verzweigter oder unverzweigter C_{1-4}-Alkylrest ist,
uoder in der R_1-CH-CH-R_2 einen Teil des Furanose oder Pyranoserings eines Zuckers bilden, z.B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Xylose, D-Lyxose, D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose, D-Talose, D-Allose, D-Altrose, D-Gulose, D-Idose oder die entsprechenden L-Isomere, wobei die Hydroxygruppen jeweils wahlweise durch Wasserstoff-, Amino-, Azido, Oxo-, Mercaptoreste oder C_{1-24}-Alkoxyreste, C_{1-24}-Alkylthioreste, C_{1-24}-Alkylaminoreste, Di-(C_{1-24}-Alkyl)-aminoreste, C_{1-24}-Alkylcabonyloxyreste, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioreste, C_{1-24}-Alkylcarbonylaminoreste, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein können, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester sowie ihre optischen Isomere.

R_1 und R_2 können insbesondere jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sein, die aus Carboxylresten, Carboxamidoresten, Arylresten, Aryloxycarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylaminocarbonylresten, Di-(C_{1-24}-Alkyl)-aminocarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkoxycarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkylaminocarbonylresten, C_{1-24}-Alkylcabonyloxy- (C_{1-4})alkylmethoxycarbonylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxymethoxycarbonylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxy-(C_{1-4}-alkyl)-methoxycarbonyl besteht, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, und jeder C_{1-4}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann, und jeder Arylrest der Formel II



(II)

entspricht
wobei R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, C_{1-4}-Alkylresten, C_{1-4}-Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Pro-

pionyl-, Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten, C_{1-4}-Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder
R_3 und R_4 zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden ist, oder R_3 und R_4 zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest, einen 1,1-Ethenylendioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden sind.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen, in denen R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Hydroxygruppen, Formyl, Acetyl und Methyl besteht, wobei der Methylrest wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten substituiert sein kann, wobei die C_{1-24}-Alkylgruppen und die C_{1-24}-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können.

Besonders bevorzugt ist R_1 ein Methylrest, der wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten substituiert sein kann, wobei die C_{1-24}-Alkylgruppen und die C_{1-24}-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können, und R_2 ein Wasserstoffrest.

Besonders gute Ergebnisse werden mit Verbindungen erzielt, in denen R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und einem *n*-Octadecylmethylrest besteht, wobei R_1 bevorzugt ein *n*-Octadecylmethylrest und R_2 ein Wasserstoffrest ist. Besondere Vorteile werden erzielt, wenn die Verbindung die Konfiguration (R) hat.

Bevorzugt steht R_{11} für OH.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl" ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:
Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);
Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);
Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)
Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);
Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);
Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);
(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);
Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);
Oxalo;
Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:
Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);
Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);
Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);
Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);
Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);
Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);
Arensulfonyl (z.B.Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);
Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxycarbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);
Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);
Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);
Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie
Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);
Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl, Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl" gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Die 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen, für die R_1 und R_2 stehen können, und die außer Kohlenstoff ein oder zwei Stickstoff, Sauerstoff- oder Schwefelatome als Ringglied enthalten, können gesättigt oder ungesättigt sein.

Ein Herstellungsverfahren für diese Verbindungen ist in der WO 98/25938 ausführlich beschrieben.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphteriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Nei-

sseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitides, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphterie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararauschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobacteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunc-tivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach der For-

mel I und Ester und Amide sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die phosphororganischen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die phosphororganischen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalariaaktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden dann die entsprechenden Modelle angewandt.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in-vitro-Meßsystemen zeigen, weiter in in-vivo-Modellen weiter untersucht.

Die antiparasitäre, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formel I sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel I auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antimyktoischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter http:/www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicillin, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylpenicillin, Aminopenicillin, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acyalaminopenicillin, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporin, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Guppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere ß-Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, ß-Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomyxin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamid, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofuran, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid,

Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfin, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b Artemether, Arteether, Atrtesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtmox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Armesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-

Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel I in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 2000, vorzugsweise 5 bis 1000 mg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,25 bis etwa 2000 mg, die z.B. 1 bis 4 Mal pro Tag verabreicht werden. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Flüssige Zubereitungen können in Form von Lösungen, Sirups, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden, die für orale Anwendungen z.B. 0,1 bis 50 Gew.-% an Wirkstoff enthalten. Bei topikalen Anwendungen in Form von Lösungen, Gelen, Suspensionen oder ähnlichem liegt der Wirkstoff bevorzugt zwischen =,05 und 20 Gew.-% der Zubereitung.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Beispiel

Antiprotozoen-Wirkung

Es werden die folgenden Substanzen auf ihre Antiprotozoen-Wirksamkeit überprüft:

Substanz 1: 2-[(2-Ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid

Substanz 2: 2-[(2-Ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-4-dodecanoyloxymethyl-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid

Substanz 3: 2-[(2-Ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-4-octanoylthiomethyl-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid

Substanz 4: 2-[(2-Ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-4-dodecanoylthiomethyl-1,3,2-dioxaphospholan-2-oxid

Substanz 5: 2-Hydroxyethyl-[(2-ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-natriumphosphonat

Substanz 6: 2-Dodecanoyloxy-2-hydroxypropyl[(2-ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-natriumphosphonat

Substanz 7: 2-Octanoylthio-2-hydroxypropyl[(2-ethoxycarbonyl

Substanz 8: 2-Dodecanoylthio-2-hydroxypropyl[(2-ethoxycarbonylphenoxy)carbonyl]-natriumphosphonat

Substanz 9: Natrium-2-hydroxy-1,4,2-dioxaphosphorinan-2,3-dioxid

Substanz 10: Natrium-2-hydroxy-5-dodecanoyloxymethyl-1,4,2-dioxaphosphorinan-2,3-dioxid

Substanz 11: Natrium-2-hydroxy-5-octanoylthiomethyl-1,4,2-dioxaphosphorinan-2,3-dioxid

Substanz 12: Natrium-2-hydroxy-5-dodecanoylthiomethyl-1,4,2-dioxaphosphorinan-2,3-dioxid

Die Antimalaria-Wirksamkeit der Substanzen 1 bis 12 wurde an in-vitro-Kulturen des Malaria-Erregers Plasmodium falciparum bestimmt. Die Vertiefungen einer 96-well- Mikrotiterplatte wurden mit je 200 µl einer asynchronen Plasmodium falciparum-Kultur bei 0,4 % Parasitämie und 2 % Hämatokrit beschickt. Dann wurde eine serielle Verdünnungsreihe der Verbindungen in Dreierschritten zwischen Konzentrationen von 100 bis 0,14 µmol l^{-1} hergestellt. Die Platten werden bei 37°C, 3 % CO_2 und 5 % O_2 über einen Zeitraum von 48 Stunden inkubiert. Dann wurden zu jedem well 30 µl Medium supplementiert mit 27 µCi ml^{-1} [^{3}H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Parasiten durch Filtration auf Glasfaserfilter geerntet und die incorporierte Radioaktivität gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumcorporation gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumcorporation bezogen auf einen Vergleich ohne Substanz ausgedrückt. Durch Extrapolation der Werte wurde die halbmaximale inhibitorische Konzentration (IC50) der Substanz bestimmt.

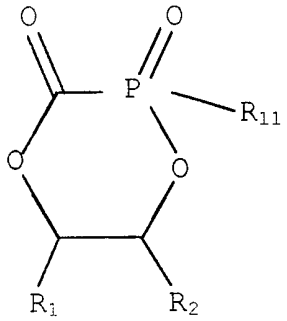
Die Ergebnisse, d.h. die IC50-Werte, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle

Substanz Nr.	IC50/(nM)
1	415
2	357
3	518
4	653
5	215
6	640
7	517
8	387
9	946
10	384
11	862
12	751

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I



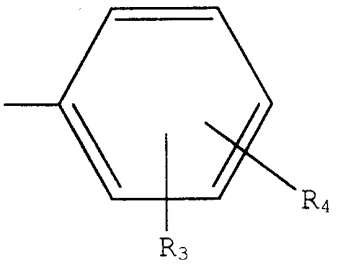
in der R_{11} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-26}-Alkylresten, C_{2-26}-Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-26}-Alkinylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{1-26}-Acylresten, Ar-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Heterocycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, Halogen und OX_{11} besteht, wobei alle vorgenannten Reste mit C_{1-9}-Alkyl-, C_{1-9}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, wobei X_{11} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, C_{1-26}-Alkylresten, C_{2-26}-Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-26}-Alkinylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, Ar-C_{0-26}-alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkylresten, C_{1-26}-Acyl-resten, C_{3-8}-Heterocycloalkyl-C_{0-26}-alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, C_{1-26}-Silylresten, wobei alle vorgenannten Reste mit C_{1-9}-Alkyl-, C_{1-9}-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und aus einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

in der R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus C_{1-24}-Alkylresten, C_{3-8}-Cycloalkylresten, C_{3-8}-Cycloalkyl-C_{1-24}-alkylresten, C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkoxy-C_{1-24}-alkylresten und C_{1-24}-Alkylthio-C_{1-24}-alkylresten, Acylresten, Ar-(C_{1-24})-alkylresten, C_{3-8}-Heterocyloalkyl- C_{0-24}-alkylresten, Halogen und Wasserstoff besteht, und jeder C_{1-24}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Halogen-, Oxogruppen oder C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten, C_{1-24}-Alkylaminoresten, Di-(C_{1-24}-

Alkyl)aminoresten, C_{1-24}-Alkylcabonylaminoresten, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)-aminoresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonylaminoresten oder C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkoxy-carbonyl)-aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder Aralkylrest, heterocyclische Rest, C_{1-24}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann, oder
in der R_1-CH-CH-R_2 einen Teil eines C_{4-8}-Kohlenstoffrings bilden, der wahlweise mit Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen oder mit C_{1-24}-Alkylresten, C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten, C_{1-24}-Alkylaminoresten, Di-(C_{1-24}-Alkyl)amino-resten, C_{1-24}-Alkylcabonylresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyl-resten, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylaminoresten, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein kann, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann, oder
wobei R_{10} ein verzweigter oder unverzweigter C_{1-4}-Alkylrest ist,
und wobei R_1-CH-CH-R_2 einen Teil des Furanose oder Pyranoserings eines Zuckers bilden, z.B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Xylose, D-Lyxose, D-Glucose, D-Galactose, D-Mannose, D-Talose, D-Allose, D-Altrose, D-Gulose, D-Idose oder die entsprechenden L-Isomere, wobei die Hydroxygruppen jeweils wahlweise durch Wasserstoff-, Amino-, Azido, Oxo-, Mercaptoreste oder C_{1-24}-Alkoxyreste, C_{1-24}-Alkylthioreste, C_{1-24}-Alkylaminoreste, Di-(C_{1-24}-Alkyl)aminoreste, C_{1-24}-Alkylcabonyloxyreste, C_{1-24}-Alkylcarbonylthioreste, C_{1-24}-Alkylcarbonylaminoreste, C_{1-24}-Alkyl-(C_{1-24}-Alkylcarbonyl)aminoresten substituiert sein können, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein kann,
und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester sowie ihre optischen Isomere,
zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Carboxylresten, Carboxamidoresten, Arylresten, Aryloxycarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylaminocarbonylresten, Di-(C_{1-24}-Alkyl)-aminocarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkoxycarbonylresten, Aryl-C_{1-24}-Alkylaminocarbonylresten, C_{1-24}-Alkylcabonyloxy-(C_{1-4})alkylmethoxycarbonylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxymethoxycarbonylresten, C_{1-24}-Alkoxycarbonyloxy-(C_{1-4}-alkyl)-methoxycarbonyl besteht, wobei jeder C_{1-24}-Alkylrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 2 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt

sein kann, und jeder C_{1-4}-Alkylrest und C_{1-24}-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder ungesättigt sein kann, und jeder Arylrest der Formel II



(II)

entspricht, wobei R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, C_{1-4}-Alkylresten, C_{1-4}-Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryloxyresten, C_{1-4}-Alkoxycarbonylresten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder R_3 und R_4 zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden ist, oder R_3 und R_4 zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest, einen 1,1-Ethenylendioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest bilden, die an benachbarte Positionen des Phenylrings gebunden sind, oder

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoffgruppen, Acetylgruppen, Formylgruppen, Hydroxygruppen und Methylgruppen besteht, wobei der Methylrest wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten substituiert sein kann, wobei die C_{1-24}-Alkylgruppen und die C_{1-24}-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können.

4. Verwendung nach einem Anspruch 3, wobei R_1 ein Methylrest ist, der wahlweise mit einer Hydroxygruppe oder Mercaptogruppe oder mit C_{1-24}-Alkoxyresten, C_{1-24}-Alkylcarbonyloxyresten, C_{1-24}-Alkylthioresten oder C_{1-24}-Alkylcarbonylthioresten substituiert sein kann, wobei die C_{1-24}-Alkylgruppen und die C_{1-24}-Alkoxygruppen verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit 1 bis 6 Doppelbindungen ungesättigt sein können, und R_2 ein Wasserstoffrest ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R_1 und R_2 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff und einem *n*-Octadecylmethylrest besteht.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei R_1 ein *n*-Octadecylmethylrest und R_2 ein Wasserstoffrest ist.

7. Verwendung nach einem der Anspruch 6, wobei die Verbindung die (R)-Konfiguration hat.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphteriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitides, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas. Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shi-

gella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose besteht.

11. Verfahren zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen, hervorgerufen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten, bei dem eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 einem an einer durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufenen Infektion erkrankten Patienten verabreicht wird.