

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07F 9/38

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/66 A01N 57/18

A61P 31/04 A61P 31/12

A61P 33/06 C07F 9/40

C07F 9/58

[21] 申请号 99813701.4

[43]公开日 2001 年 12 月 26 日

[11]公开号 CN 1328563A

[22]申请日 1999.11.20 [21]申请号 99813701.4

[30]优先权

[32]1998.11.25 [33]DE [31]19854403.0

[86]国际申请 PCT/EP99/08966 1999.11.20

[87]国际公布 WO00/31085 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

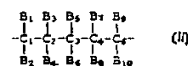
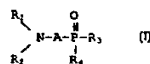
代理人 过晓东

权利要求书 6 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 有机磷化合物及其应用

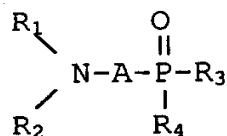
[57]摘要

本发明涉及通式(I)所表示的有机磷化合物,式中A对应于通式(II),其中,C₃、C₄、C₅中的一个或多个连同它们的取代基也可以没有;B₁到B₁₀取代基中至少一个取代基是C₃₋₈环烷基-(C₀₋₉)烷基,其中,C₃₋₈环烷基和C₀₋₉烷基可包括一个或多个双键,环烷基的一个或多个碳原子可以被氮、氧或硫原子取代,其中的环烷基和烷基都可以被氢、卤素、氨基、带有支链或非支链的C₁₋₉烷基和C₂₋₉链烯基的氧代基所取代,其中的C₁₋₉烷基和C₂₋₉链烯基可以被氢、羟基、氨基、卤素和氧代基取代。本发明还涉及含有所述化合物的医药制剂及其用于医治和预防人类和动物被细菌、真菌或寄生虫的感染。本发明的化合物也可用作植物的杀真菌剂、杀细菌剂以及除草剂。



权 利 要 求 书

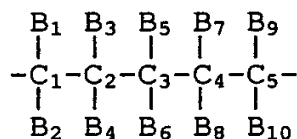
1、具有通式 (I) 的有机磷化合物:



其中, R_1 和 R_2 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 氢、取代和未取代 C_{1-9} 烷基、取代和未取代羟基- C_{1-9} 烷基、取代和未取代 C_{1-9} 链烯基、取代和未取代 C_{1-9} 炔基、取代和未取代芳基、取代和未取代酰基、取代和未取代环烷基、取代和未取代芳烷基、取代和未取代杂环基、卤素、 OX_1 和 OX_2 ;

其中, X_1 和 X_2 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 氢、取代和未取代 C_{1-9} 烷基、取代和未取代羟基- C_{1-9} 烷基、取代和未取代 C_{1-9} 烯基、取代和未取代 C_{1-9} 炔基、取代和未取代芳基、取代和未取代酰基、取代和未取代环烷基、取代和未取代芳烷基、取代和未取代杂环基;

其中, A 具有下式 (II):



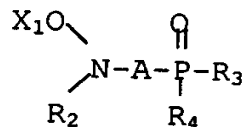
其中, C_3 、 C_4 、 C_5 中的一个或多个连同它们的取代基也可以没有; B_1 到 B_{10} 取代基中至少一个取代基是 C_{3-8} 环烷基- (C_{0-9}) 烷基, 其中, C_{3-8} 环烷基和 C_{0-9} 烷基可包括一个或多个双键, 环烷基的一个或多个碳原子可以被氮、氧、或硫原子取代, 其中的环烷基和烷基都可以被羟基、卤素、氨基、带有支链或非支链的 C_{1-9} 烷基和 C_{2-9} 链烯基的氧代基取代, 其中

的 C_{1-9} 烷基和 C_{2-9} 链烯基可以被氢, 羟基, 氨基, 卤素和氧代基取代, 其余的 B_1 到 B_{10} 取代基可以从由下述基团组成的一组中选择: 氢、羟基、卤素、氨基、 C_{1-26} 烷基、 C_{1-26} 烷氧基、 C_{1-26} 烷氧基- C_{1-26} 烷基或两个取代基的碳原子一起形成氧代基, 其中, 每个 C_{1-26} 烷基和每一个 C_{1-26} 烷氧基可以是支链的或非支链的, 并且, 其可以是饱和的或带有一个或多个双键的不饱和基团, 也可以被羟基、氨基、卤素和氧代基取代,

其中, R_3 和 R_4 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 取代的和未取代的 C_{1-26} 烷基、取代和未取代的羟基- C_{1-26} 烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的酰基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的 C_{1-26} 链烯基、取代和未取代的 C_{1-26} 炔基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基团、卤素、 OX_3 和 OX_4 ,

其中, X_3 和 X_4 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 氢、取代的和未取代的 C_{1-26} 烷基、取代和未取代的羟基- C_{1-26} 烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的 C_{1-26} 链烯基、取代和未取代的 C_{1-26} 炔基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基团、甲硅烷基、有机和无机碱的阳离子特别是元素周期表中第 I、II 或 III 主族的金属、铵、取代的铵和从乙二胺或氨基酸衍生的铵化合物以及上述物质药物学上可接受的盐、酯和酰胺和酯的盐。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的有机磷化合物具有式(II):



其中, X_1 为氢, R_2 为酰基, 特别优选是甲酰基或乙酰基, R_3 、 R_4 和 A 的含义与式(I)中所述相同。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于 X_3 和 X_4 选自由 OX_3 和 OX_4 组成的组, X_3 和 X_4 选自由下述基团组成的一组: 氢、元素周期表中第 I、II 或 III 主族的金属、铵、取代的铵或从乙二胺或氨基酸衍生得到的铵化合物。

4、根据前述的任一个权利要求所述的化合物, 其特征在于, 式(II)中的碳链 A 由三个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 组成。

5、根据权利要求 1 到 3 中任一项权利要求所述的化合物, 其特征在于, B_1 和 B_2 一起或 B_7 和 B_8 一起形成一个氧代基, 碳链 A 由四个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 组成。

6、根据权利要求 1 到 3 中任一项权利要求所述的化合物, 其特征在于, 式(II)中的碳链 A 由四个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 组成, B_7 或 B_8 或两个都是羟基。

7、根据权利要求 1 到 3 中任一项权利要求所述的化合物, 其特征在于, 碳链优选由五个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 组成, 其中 B_1 和 B_2 一起形成氧代基, B_9 或 B_{10} 是羟基, 或者 B_9 和 B_{10} 也一起形成一个氧代基。

8、根据从属于权利要求 1 或 2 的权利要求 6 或 7 的化合物, 其特征在于, R_3 或 R_4 或二者皆为亚甲基。

9、权利要求 1 到 8 中任一项权利要求所述的有机磷化合物用于由病毒、

细菌、真菌或寄生虫引起的人和动物的感染的治疗，以及用作植物的杀真菌剂、杀细菌剂或除草剂。

10、根据权利要求 9 所述的用于治疗由细菌、病毒、真菌或单细胞或多细胞寄生虫引起的感染的应用。

11、根据权利要求 10 所述的用于治疗由细菌引起的感染的应用，所述的细菌包括：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。

12、根据权利要求 10 所述的用于治疗由病毒引起的感染的应用，所述的病毒包括：细小病毒科：细小病毒属、依赖病毒属、Densoviruses；腺病毒科：腺病毒属，哺乳动物腺病毒属，禽腺病毒属；乳多空病毒科：乳多空病毒属特别是乳头状瘤病毒属（“疣”病毒），多瘤病毒属特别是 JC 病毒、BK 病毒和 Miopapovaviruses；疱疹病毒科：所有的疱疹病毒，特别是单纯疱疹病毒、人 α 疱疹病毒 3 型、人巨细胞病毒、人 γ 疱疹病毒 4 型、所有的人疱疹病毒、人疱疹病毒 6 型、人疱疹病毒 7 型、人疱疹病毒 8 型；痘病毒科：痘病毒属，正痘病毒属、副痘病毒属、传染性软疣病毒、禽痘病毒属、山羊痘病毒 (Capriviruses)、野兔痘病毒属 (Leporipoxviruses)；所有主要的嗜肝病毒，肝炎病毒：甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、己型肝炎病毒、庚型肝炎病毒；肝 DNA 病毒：所有肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒；小 RNA 病毒科：小核糖核酸病毒、所有肠道病毒、所有脊髓灰质炎病毒、所有柯萨奇病毒、所有艾柯病毒、所有鼻病毒、甲型肝炎病毒 A、口蹄疫病毒；嵌杯状病毒科：戊型肝炎病毒；呼肠孤病毒科：呼肠孤病毒属、环状病毒属、轮状病毒属；披膜病毒科：披膜病毒属、 α 病毒属、风疹病毒属、瘟病毒属、风疹病毒；黄病毒科：黄病毒属、FSME 病毒、丙型肝炎病毒；正粘病毒科：所有流感病毒；副粘病毒科：副粘病毒属、麻疹病毒属、肺病毒属、麻疹病毒、腮腺炎病毒；

弹状病毒科：弹状病毒属、狂犬病病毒、狂犬病病毒属、脉管口腔炎病毒；冠状病毒科：冠状病毒属；布尼病毒科：布尼病毒属、内罗病毒属、白岭热病毒属、乌库病毒属、汉滩病毒属、汉滩病毒；沙粒病毒科：沙粒病毒属、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒；逆转录病毒科：逆转录病毒属、所有 HTL 病毒、人 T-细胞白血病病毒、致癌 RNA 病毒、泡沫病毒属、慢病毒、所有的 HI 病毒；纤丝病毒科：马尔堡病毒和埃博拉病毒、慢性病毒感染 (slow-virus infections)、蛋白感病毒、肿瘤病毒和白血病毒。

13、根据权利要求 10 所述的用于预防和治疗由单细胞寄生虫即诱发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的生物体的应用。

说明书

有机磷化合物及其应用

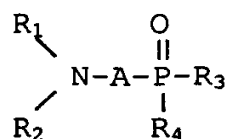
本发明涉及有机磷化合物及其盐、酯和酰胺化合物，以及这些化合物在治疗和预防由病毒、细菌、真菌和寄生虫引起人类和动物疾病的应用和这些化合物用作植物杀真菌剂、杀菌剂和除草剂的应用。根据本发明，所述的有机磷化合物包括氧磷基（phosphinoyl）衍生物、次磷酸衍生物和磷酸衍生物。

为了扩展人治疗类和动物疾病的方法以及保护植物的方法的选择范围，迫切需要提供一种不仅活性高，并且与其它药物制剂和植物检疫剂不同，具有较低的副作用从而能够减少对人类健康的损害作用的物质。

因此本发明的目的是提供一种能普遍应用于人类和动物由于病毒、细菌、真菌和寄生虫引起的感染和作为植物的杀真菌剂、杀菌剂和除草剂并能满足上述要求的物质。

出人意料的是，本发明的目的可以由权利要求 1 所定义的一组物质实现；该组物质对病毒、细菌、单细胞或多细胞寄生虫表现出抗感染的作用。

根据本发明的磷化合物具有通式 (I)：

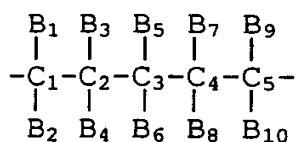


其中， R_1 和 R_2 可以相同或不同，选自由下述基团组成的一组：氢、取代和未取代 C_{1-9} 烷基、取代和未取代羟基- C_{1-9} 烷基、取代和未取代 C_{1-9} 链烯基、取代和未取代 C_{1-9} 炔基、取代和未取代芳基、取代和未取代酰基、

取代和未取代环烷基、取代和未取代芳烷基、取代和未取代杂环基、卤素、 OX_1 和 OX_2 ;

其中, X_1 和 X_2 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 氢、取代和未取代 C_{1-9} 烷基、取代和未取代羟基- C_{1-9} 烷基、取代和未取代 C_{1-9} 烯基、取代和未取代 C_{1-9} 炔基、取代和未取代芳基、取代和未取代酰基、取代和未取代环烷基、取代和未取代芳烷基、取代和未取代杂环基;

其中, A 具有下式 (II):

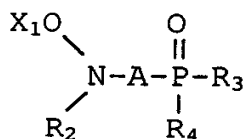


其中, C_3 、 C_4 、 C_5 中的一个或多个连同它们的取代基也可以没有; B_1 到 B_{10} 取代基中至少一个取代基是 C_{3-8} 环烷基- (C_{0-9}) 烷基, 其中, C_{3-8} 环烷基和 C_{0-9} 烷基可包括一个或多个双键, 环烷基的一个或多个碳原子可以被氮、氧、或硫原子取代, 其中的环烷基和烷基都可以被羟基、卤素、氨基、带有支链或非支链的 C_{1-9} 烷基和 C_{2-9} 链烯基的氧代基取代, 其中的 C_{1-9} 烷基和 C_{2-9} 链烯基可以被氢, 羟基, 氨基, 卤素和氧代基取代, 其余的 B_1 到 B_{10} 取代基可以从由下述基团组成的一组中选择: 氢、羟基、卤素、氨基、 C_{1-26} 烷基、 C_{1-26} 烷氧基、 C_{1-26} 烷氧基- C_{1-26} 烷基或两个取代基的碳原子一起形成氧代基, 其中, 每个 C_{1-26} 烷基和每一个 C_{1-26} 烷氧基可以是支链的或非支链的, 并且, 其可以是饱和的或带有一个或多个双键的不饱和基团, 也可以被羟基、氨基、卤素和氧代基取代,

其中, R_3 和 R_4 可以相同或不同, 选自由下述基团组成的一组: 取代的和未取代的 C_{1-26} 烷基、取代和未取代的羟基- C_{1-26} 烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的酰基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的

芳烷基、取代和未取代的 C_{1-26} 链烯基、取代和未取代的 C_{1-26} 炔基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基团、卤素、 OX_3 和 OX_4 ，其中， X_3 和 X_4 可以相同或不同，选自由下述基团组成的一组：氢、取代的和未取代的 C_{1-26} 烷基、取代和未取代的羟基- C_{1-26} 烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的 C_{1-26} 链烯基、取代和未取代的 C_{1-26} 炔基、取代和未取代的环烷基、取代和未取代的杂环基团、甲硅烷基、有机和无机碱的阳离子特别是元素周期表中第 I、II 或 III 主族的金属、铵、取代的铵和从乙二胺或氨基酸衍生的铵化合物以及上述物质药物学上可接受的盐、酯和酰胺和酯的盐。

特别适合的化合物如下式 (III) 所示：



其中， X_1 优选是氢， R_2 优选是酰基，更优选是甲酰基或乙酰基。

X_3 和 X_4 优选是 OX_3 和 OX_4 ， X_3 和 X_4 是元素周期表中第 I、II 或 III 主族的金属、铵、取代的铵或从乙二胺或氨基酸衍生的铵化物。换句话说，所述的有机磷化合物的盐化合物是由有机或无机碱（如钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、铵盐、镁盐、三乙铵盐、乙醇胺盐、二环己胺盐、乙二胺盐、N、N'-二苯基乙二胺盐）以及氨基酸盐（如精氨酸盐、天冬酸盐、谷氨酸盐等）和类似物所形成的。

式 (II) 中的碳链 A 优选由三个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 组成。

更优选的化合物是式 (II) 中的碳链 A 由四个碳原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 组成，并且 B_7 或 B_8 或二者皆为羟基。这种情况下， R_3 和 R_4 优选地是亚甲基。

更优选的是 B_1 和 B_2 一起形成一个氧代基。这种情况下，碳链 A 由

四个原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 组成。

更优选的是 B_7 和 B_8 一起形成一个氧代基。这种情况下，碳链 A 同样由四个原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 组成。

碳链 A 优选由五个原子 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 和 C_5 组成，其中 B_1 和 B_2 一起形成一个氧代基，并且取代基 B_9 或 B_{10} 中至少一个取代基是羟基，或者 B_9 和 B_{10} 也形成一个氧代基。

下面给出上述定义的特征含义和适当的实例：

“酰基”是源自酸的取代基，如由有机羧酸、碳酸、氨基甲酸、或上述各酸的硫代酸或亚胺酸、或有机磺酸所形成，在每种情况下，这些酸的分子中包括脂肪的、芳香的和/或杂环的基团以及氨基甲酰基或亚氨基甲酰基 (Carbamimidoyl)。

下面给出适合的酰基实例：

脂肪族酰基定义为源自脂肪酸的酰基，包括下述基团：

烷酰基（如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基等）；链烯酰基（如丙烯酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基等）；烷基硫代烷酰基（如甲硫基乙酰基，乙硫基乙酰基等）；烷基磺酰基（如甲磺酸酰基、乙磺酸酰基、丙磺酸酰基等）；烷氧基羰基（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（如甲基氨基甲酰基等）；(N-烷基) 硫代氨基甲酰基（如 (N-甲基) 硫代氨基甲酰基等）；烷基亚氨基甲酰基（如甲基亚氨基甲酰基等）；草酰基；烷基草酰基（如甲草酰、乙草酰、丙草酰等）。

在上述脂肪族酰基的实例中，其脂肪烃部分、特别是烷基或烷烃残基，可任选地带有一个或多个适当的取代基，如氨基、卤素、（如 F、Cl、Br 等）、羟基、肟基 (Hydroxyimino)、羧基、烷氧基（如甲氧基、乙氧

基、丙氧基等)、烷氧羰基、酰氨基(如苄氧基羰基氨等等)、酰氧基(如乙酰氧基、苯酰氧基等)等;优选的带有所述取代基的脂肪族酰基为,如被氨基取代的烷酰基、羧基、氨基和羧基、卤素、酰氨基或类似物。

芳基酰基定义为源自一种带有取代或未取代芳基的酸,其中的芳基可以包括苯基、甲苯甲酰基(Toluy1)、二甲苯基、萘基及类似基团;适合的例子如下:

芳酰基(如苯酰基、甲苯甲酰基、二甲苯酰基、萘酰基、邻苯二甲酰基等);芳烷酰基(如苯乙酰基等);芳烯酰基(如肉桂酰基等);芳氧基烷酰基(如苯氧基乙酰基等);芳基硫代烷酰基(如苯基硫代乙酰基等);芳氨基烷酰基(如N-苯甘氨酰基等);芳基磺酰基(如苯磺酰基、甲苯磺酰基、萘磺酰基等);芳氧基羰基(如苯氧基羰基、萘氧基羰基等);芳烷氧基羰基(如苄氧羰基等);芳基氨基甲酰基(如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基等);芳基乙醛酰基(如苯基乙醛酰基等)。

上述芳酰基实例中,芳烃部分(特别是芳基部分)和/或脂肪烃部分(特别是烷烃残基)可任选地带有一个或多个适当的取代基,如前述的适合烷基或烷烃残基的合适的取代基。优选的带有特殊取代基、特别是带有前面提到过的取代基的芳酰基实例为:被卤素和羟基或被卤素取代的芳酰基、带有被羟基、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(如苯基硫代氨基甲酰基等)、芳基亚氨基甲酰基(如苯基亚氨基甲酰基等)。

杂环酰基定义为源自一种带有杂环基团的酸的酰基,这些基团包括:

杂环羰基,其中的杂环基团为至少带有一个杂原子的芳香族或脂肪族的5到6元的杂环,其中的杂原子为氮、氧和硫(如苯硫基、糠酰、吡咯羰基、烟酰基等);

杂环-烷基，其中杂环基团为 5 到 6 元并至少带有一个杂原子，所述的杂原子为氮、氧和硫（如苯硫基乙酰基、呋喃乙酰基、咪唑丙酰基、四唑乙酰基、2-（2-氨基-4-噻唑）-2-甲氧基亚胺乙酰基等）等。

在上述杂环酰基的实例中，杂环和/或脂肪烃部分可任选地包括一个或多个适当的取代基，如前面提到过的适合于烷基和链烷基的取代基。

“烷基”为直链或支链烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

“羟基烷基”是至少带有一个羟基、优选为带有一个或二个羟基的直链或支链的烷基。

“链烯基”包括直链或支链链烯基，例如乙烯基、丙烯基（如 1-丙烯基、2-丙烯基）、1-甲基丙烯基、2-甲基丙烯基、丁烯基、2-乙基丙烯基、戊烯基、己烯基。

“炔基”包括直链和支链的炔基。

优选的环烷基为任选带有取代基的 C_{3-8} 环烷基；可能的取代基包括烷基、链烯基、炔基、烷氧基（如甲氧基、乙氧基等）、卤素（如 F、Cl、Br 等）、硝基及其它的类似基团。

芳基是芳烃残基，如苯基、萘基等，其可任选地包括一个或多个适当的取代基，如烷基、烯基、炔基、烷氧基（如甲氧基、乙氧基等）、卤素（如 F、Cl、Br 等）、硝基等。

“芳烷基”包括单、双、三苯基烷基，如苯甲基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基等，其中芳基部分可任选地包含一个或多个适当的取代基，如烷氧基（如甲氧基、乙氧基等）、卤素（如 F、Cl、Br 等）、硝基等。

优选这样选择基团 X_3 和 X_4 ，使得磷基或磷酰基形成酯。式（I）和式（III）的适当的酯的实例包括适当的单酯和二酯，这些酯中优选酯

的例子为烷基酯（如十六烷酯、十八烷酯等）；芳烷基酯（苯甲基酯、苯乙基酯、二苯甲基酯、三苯甲基酯等）；芳基酯（如苯基酯、甲苯基酯、萘基酯等）；芳酰烷基酯（如苯甲酰甲基酯等）和甲硅烷基酯（如三烷基卤代甲硅烷基、二烷基二卤代甲硅烷基、烷基三卤代甲硅烷基、二烷基芳基卤代甲硅烷基、三烷氧基卤代甲硅烷基、二烷基芳烷基卤代甲硅烷基、二烷氧基二卤代甲硅烷基、三烷氧基卤代甲硅烷基等）等。

在上述的酯中，烃基和/或芳基部分可以任选地至少带有一个适当的取代基，例如卤素、烷氧基、羟基、硝基或类似的基团。

依照本发明的式（I）和（III）所述的化合物，可以以其有机或无机酸铵盐的质子化形式存在，所述的酸例如：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、醋酸、乳酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

依照本发明的式（I）和（III）所述的化合物允许形成立体异构体，例如含有双键或是手性的基团 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_4 或 A。依照本发明，所述的化合物的应用包括其所有立体异构体的应用，既可以是纯物质的形式，也可以是混合物形式。

所述的有机磷化合物特别适合于治疗和预防由于病毒，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，枝原体属和豚枝原体属细菌，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。

此外，根据本发明的活性物质特别地可用于由下列病毒引起的感染：

细小病毒科：细小病毒属、依赖病毒属、Densoviruses；腺病毒科：腺病毒属，哺乳动物腺病毒属，禽腺病毒属；乳多空病毒科：乳多空病毒属特别是乳头状瘤病毒属（“疣”病毒），多瘤病毒属特别是 JC 病毒、BK 病毒和 Miopapovaviruses；疱疹病毒科：所有的疱疹病毒，特别是单纯疱疹病毒、人 α 疱疹病毒 3 型、人巨细胞病毒、人 γ 疱疹病毒 4 型、所有的人疱疹病毒、人疱疹病毒 6 型、人疱疹病毒 7 型、人疱疹病毒 8 型；痘病毒科：痘病毒属，正痘病毒属、副痘病毒属、传染性软疣病毒、禽痘病毒属、山羊痘病毒 (Capriviruses)、野兔痘病毒属 (Leporipoxviruses)；所有主要的嗜肝病毒，肝炎病毒：甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、己型肝炎

炎病毒、庚型肝炎病毒；肝 DNA 病毒：所有肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒；小 RNA 病毒科：小核糖核酸病毒、所有肠道病毒、所有脊髓灰质炎病毒、所有柯萨奇病毒、所有艾柯病毒、所有鼻病毒、甲型肝炎病毒 A、口蹄疫病毒；嵌杯状病毒科：戊型肝炎病毒；呼肠孤病毒科：呼肠孤病毒属、环状病毒属、轮状病毒属；披膜病毒科：披膜病毒属、 α 病毒属、风疹病毒属、瘟病毒属、风疹病毒；黄病毒科：黄病毒属、FSME 病毒、丙型肝炎病毒；正粘病毒科：所有流感病毒；副粘病毒科：副粘病毒属、麻疹病毒属、肺病毒属、麻疹病毒、腮腺炎病毒；弹状病毒科：弹状病毒属、狂犬病病毒、狂犬病病毒属、脉管口腔炎病毒；冠状病毒科：冠状病毒属；布尼病毒科：布尼病毒属、内罗病毒属、白岭热病毒属、乌库病毒属、汉滩病毒属、汉滩病毒；沙粒病毒科：沙粒病毒属、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒；逆转录病毒科：逆转录病毒属、所有 HTL 病毒、人 T-细胞白血病毒、致癌 RNA 病毒、泡沫病毒属、慢病毒、所有的 HI 病毒；纤丝病毒科：马尔堡病毒和埃博拉病毒、慢性病毒感染 (slow-virus infections)、蛋白感病毒、肿瘤病毒和白血病病毒。

因此根据本发明的有机磷化合物适合于治疗下述病毒感染：

根除乳头状瘤病毒防止肿瘤、特别是由乳头状瘤病毒引起的人生殖器官的肿瘤；根除 JC 病毒和 BK 病毒；根除疱疹病毒；根除人疱疹病毒 8 型；治疗 Kaposi's 肉瘤；在移植之前根除巨细胞病毒；在移植之前根除人 γ 疱疹病毒 4 型并防止有关的肿瘤的产生；根除肝炎病毒，治疗慢性肝病并防止肝肿瘤产生和肝硬化产生；根除心肌症柯萨奇病毒；根除糖尿病患者的柯萨奇病毒；根除人和动物的免疫缺陷病毒；治疗 AIDS 患者的伴随感染；治疗病毒引起的呼吸道炎症（喉部乳突瘤、增生、鼻炎、咽炎、支气管炎、肺炎）、感觉器官（角结膜炎）、神经系统（小儿

麻痹、脑膜脑炎、脑炎、亚急性硬化性全脑炎、SSPE、进行性多灶性脑白质性病、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎)、胃肠道(口炎、龈口炎、食道炎、胃炎、胃肠炎、腹泻)、肝和胆系统(肝炎、胆道炎、肝细胞癌)、淋巴组织(单核细胞增多症、淋巴结炎)、造血系统、生殖器官(腮腺炎性睾丸炎)、皮肤(疣、皮炎、口唇疱疹、发热性疱疹、疱疹带状疱疹子、带状疱疹)、粘膜系统(乳头瘤、结膜乳头瘤、增生、发育异常)、心血管系统(动脉炎、心肌炎、心内膜炎、心包炎)、肾/泌尿系统、生殖系统(会阴生殖器的损害、疣、生殖器疣、尖锐湿疣、发育异常、乳突瘤、宫颈发育异常、花椰菜样赘疣、疣状表皮发育不良)、运动器官(肌炎、肌痛)、治疗偶蹄动物的口蹄疫、科洛拉多蜱热病、登革热综合症、血友病发热、夏季早期脑膜脑炎(FSME)和黄热病。

所述的化合物,即式(I)和(III)所示的有机磷化合物和在磷基上形成的酯和酰胺以及其盐对单细胞和多细胞寄生虫、特别是对诱发疟疾和昏睡病的生物体表现出很强的细胞毒性活性。因此,根据本发明的化合物可用于治疗由病毒、细菌、寄生虫和真菌引起的人和动物的感染疾病,也适合预防由病毒、细菌、寄生虫和真菌引起的疾病,特别是用于预防疟疾和昏睡病。

根据本发明使用的有机磷化合物,通常也包括其药理学上可接受的盐、酰胺、酯、酯的盐或在给药时会通过代谢或分解(“药物前体”)提供本发明中化合物的化合物,这些化合物可以按已知的具有抗感染作用的试剂类似的方式(与无毒、药理学上可接受的赋形剂混合)配制成制剂。

所述的化合物药理学上可接受的盐包括本发明式(I)和(III)的化合物的质子化形式的盐,如有机酸或无机酸的铵盐,所述的酸包括例如盐酸、硫酸、柠檬酸、马来酸、反丁烯二酸、酒石酸、对甲苯磺酸。

药理学上特别适合使用的盐是那些通过适当选择 X_3 和 X_4 而形成的盐，如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、乙醇胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐和氨基酸的盐、例如精氨酸盐、天(门)冬氨酸盐、谷氨酸盐。

使用测试系统测定化合物的活性。该系统在生物体外评价对细菌、寄生虫、病毒、真菌或植物生长的抑制。可使用本领域熟练技术人员已知方法中的部分来完成此目的。

例如，通过测定对血液培养物中疟疾寄生虫生长的抑制来评价抗疟疾的活性。

抗菌活性的测定则基于在营养介质和液态培养物中对细菌生长的抑制。

抗病毒活性的测定基于在细胞培养物中病毒单元的生成。

抗真菌活性的测定则基于在营养介质和液态培养物中对真菌生长的抑制。

一些微生物的研究只在动物样本中进行，因此要使用合适的动物样本。

在生物体外有活性的物质进一步在生物活体样本中研究。在合适的动物样本中进一步评价抗寄生虫、抗病毒、抗细菌、抗真菌的活性。

对除草活性的评价在藻类体系中进行，测量在标准条件下植物所释放的异戊二烯。

具有药理活性的试剂可以制成单位剂量的医药制剂。这意味着制剂可以是单独组份的形式，如片剂、糖衣片剂、胶囊、药丸、栓剂和针药，活性组份的含量可以是单独剂量的一部分或几倍。剂量单位可以是单独剂量的 1、2、3 或 4 倍，或者为单独剂量的 $1/2$ 、 $1/3$ 或 $1/4$ 。单独剂量优选含有一次所要使用的活性物质的量，通常为每天所需剂量的全部、一半、三分之一或四分之一。

所使用的无毒性、惰性的、药理上可接受的赋形剂指固体、半固体或液体稀释剂、填料和各种配方助剂。

优选的医药制剂是片剂、糖衣片剂、胶囊、丸剂、粒剂、栓剂、溶液、悬浮液和乳液、糊剂、油膏、胶体、乳剂、洗剂、粉剂和喷剂。片剂、糖衣片剂、胶囊、丸剂和粒剂可以含有活性物质与常见的赋形剂，例如：(a) 填料和膨胀剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和氧化硅；(b) 粘接剂，如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮；(c) 湿润剂，如甘油；(d) 悬浮剂，如琼脂、碳酸钙和碳酸钠；(e) 阻溶剂，如石蜡；(f) 回吸加速剂，如季铵盐化合物；(g) 浸润剂，如十六烷醇、单硬脂酸甘油酯；(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、硬脂酸镁和固体聚乙二醇；或者以上(a) 到(i) 中所述物质的混合物。

片剂、糖衣片剂、胶囊、丸剂和粒剂可以含有常见的涂层和壳，这些涂层和壳中可任选含有遮光剂，也可制成具有缓释效果的药剂，优选在肠道的特定部分中释放，并可以使用聚合物或蜡作为基质。

活性物质可任选地与一种或多种上述赋形剂制成小胶囊。

栓剂除活性物质之外还含有常见的水溶性或不溶于水的赋形剂，如聚乙二醇、脂肪如可可脂和高级酯（ C_{14} 醇和 C_{16} 脂肪酸的酯），或这些物质的混合物。

油膏、糊剂、乳剂和胶体除活性物质之外还含有常见的赋形剂，如动植物脂、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、氧化硅、滑石粉和氧化锌或这些物质的混合物。

粉剂和喷剂除活性物质之外还含有常见的赋形剂，如乳糖、滑石粉、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。喷剂还含有常见的推进剂，如含氯氟烃类。

溶液和乳液除活性物质之外还含有常见的赋形剂，如溶剂、加溶剂和乳化剂，例如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苕酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油尤其棉籽油、花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、甘油缩甲醛、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇脂肪酸酯，或这些物质的混合物。

对于注射使用的溶液或乳液还必须为无菌、等渗的形式。

悬浮液除活性物质之外还含有常见的赋形剂，如液体稀释剂，如水、乙醇、丙二醇；悬浮剂，如乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨(糖)醇和山梨(糖)酸的酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶，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助剂如薄荷油和桉树油以及甜味剂如糖浆。

在上述医药制剂中，式(I)和(III)所示的活性物质的浓度优选约为全部混合物的0.1-99.5% (重量)，更优选为混合物的0.5-95% (重量)。

除去含有式(I)和(III)的活性物质之外，医药制剂还可以含有其它具有药物活性的物质。

这些化合物可以和以下描述的有抗菌、抗病毒、抗真菌和抗寄生虫性质的物质一起使用。这些物质特别包括那些已经用于治疗或正在使用的物质。适用于此目的的物质在 Red List 或 Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 第九版, 1998, Schattauer Verlag, 或在互联网 <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/harmoniz/hrm.129.html> 中列出。这些衍生物特别是与下述物质一起共存：青霉素，苕青霉素(青霉素G)，苯氧基青霉素，异恶唑基青霉素，氨基青霉素，氨苄西林，阿莫西林，巴氨西林，羧基青霉素，替卡西林，

替莫西林，酰氨基青霉素，阿洛西林，美洛西林，哌罗西林 (Piperacilin)，阿帕西林，美西林，头孢菌素，头孢唑啉族（头孢菌素 V 族），头孢呋辛族，头孢西丁族，头孢西丁，头孢替坦，头孢美唑，拉氧头孢，氟氧头孢，头孢噻肟族，Cefozidime，头孢他啶族，头孢他啶，头孢匹罗，头孢吡肟，常见的头孢菌素族，头孢磺啶，头孢哌酮，口服头孢氨苄中的头孢菌素族，氯碳头孢，头孢丙烯，新广谱口服头孢菌素族，头孢可肟，头孢泊肟-Proxetil，头孢呋辛-Axetil，头孢他美，头孢替安-Hexetil，头孢地尼，头孢布烯，其它的 β -内酰胺抗生素，氨基甲酰 (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，克拉维酸/阿莫西林，克拉维酸/替卡西林，舒巴坦/氨苄西林，三唑巴坦/哌拉西林，四环素，土霉素，罗利环素，多西环素，米诺环素，氯霉素，氨基糖苷，庆大霉素，妥布霉素，奈替米星，阿米卡星，大观霉素，大环内酯，红霉素，克拉霉素，罗红霉素，阿奇霉素，地红霉素，螺旋霉素，交沙霉素，林可酰胺类 (Lincosamides)，克林霉素，夫西地酸，糖肽抗生素类，万古霉素，替考拉宁，普那霉素衍生物类，磷霉素，抗菌的叶酸拮抗剂，磺胺类药，Co-trimoxazole，甲氧苄啶，其它二氨基嘧啶-磺胺类药组合物，硝基呋喃，呋喃妥因，呋喃西林，旋转酶抑制剂 (喹诺酮)，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，利福布汀，乙胺丁醇，吡嗪酰胺，链霉素，卷曲霉素，丙硫异烟胺，特拉齐酮，氨苯砒，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，莫匹罗星，抗病毒试剂，阿昔洛韦（无环鸟苷），更昔洛韦，叠氮胸（腺嘧啶脱氧核）苷，去羟肌苷，扎西他滨，噻胞苷，Stavudine，利巴韦林（病毒唑），碘苷，三氟尿苷，

膦甲酸(Foscarnet), 金刚烷胺, 干扰素类, 7-异甲炔诺(Tibol)衍生物, 蛋白酶抑制剂, 抗霉菌剂, 多烯, 两性霉素 B, 制霉菌素, 那他霉素, 吡咯类, 用于败血病治疗的吡咯, 咪康唑, 酮康唑, 伊曲康唑, 氟康唑, UK-109 496, 局部使用的吡咯类, 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, 环己吡酮乙醇胺(Ciclopiroxolamin), 癣退(Tolnaftate), 萘替芬, 特比奈芬, 阿莫罗芬, 蒽醌类, 桦木酸, 半蒽醌类, 粘吨酮类, 萘醌, 芳氨基醇类, 奎宁, 奎尼定, 甲氟喹, 氯氟菲醇, 氯喹(Choloquine), 氨酚喹, 吡啶, 苯并萘啶, 米帕林, 咯萘啶, 氨苯砒, 磺胺类, 磺胺多辛, 磺胺林, 甲氧苄啶, 氯胍, 氯丙胍(Chlorproguanil), 二氨基嘧啶类, 乙嘧啶, 伯氨喹, 氨基喹啉类, WR 238 605, 四环素, 多西霉素, 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(Arteether), 青蒿琥酯(Atresunate), 阿托伐醌, 苏拉明, 美拉唑醇, 硝呋替莫, 铈酰葡(萄)糖酸钠, 戊双肼, 两性霉素 B, 甲硝唑, 氯碘羟喹, 甲苯咪唑, 氯硝柳胺, 吡喹酮, 噻嘧啶, 噻唑咪唑, 乙胺嗪, 伊维菌素, 硫氯酚, 奥沙尼喹(Oxamniquine), 美曲膦酯, 哌嗪, 双羟萘酸盐。

所述的有机磷化合物还可以与磺胺药物, 磺胺多辛, 青蒿素, 阿托伐醌, 奎宁, 氯喹, 羟氯喹, 甲氟喹, 氯氟菲醇, 乙嘧啶, Armesin, 四环素, 多西霉素, 氯胍, 甲硝唑, 吡喹酮, 氯硝柳胺, 甲苯咪唑, 噻嘧啶硫氯酚比廷或苏拉明或以上的二种或多种物质一起存在于医药制剂中。

可以使用已知的方法采用常见的手段制备上述的医药制剂, 例如把赋形剂和活性物质一起混合。

对于人和动物上述制剂可以通过肠胃道(口服)、直肠、非肠胃道(静脉、肌肉、皮下注射)、脑池、阴道、腹膜、局部使用(散剂、油

膏、滴剂) 给药, 并用于腔、体腔内感染的治疗。合适的制剂可以制成注射用的溶液、口服的溶液和悬浮液、胶体、浸膏、乳剂、油膏或滴剂。局部治疗可以使用眼部和皮肤配方、银盐或其它盐、耳滴剂、眼部油膏、散剂或溶液。对于动物还可采用适当的配方通过饲料和饮用水给药。对人和动物还可以使用胶体、粉末配方、散剂、片剂、缓释片剂、预混合剂、浓缩物、粒剂、丸剂、片剂、Boli, 胶囊、气雾剂、喷剂、吸入配方。根据本发明这些化合物可以加入到其它载体中, 例如塑料(用于局部治疗的塑料链)、胶原质和骨粘固粉。

业已证实对人和动物使用式(I)和(III)的活性物质时一般为每24小时每公斤体重使用0.05-600毫克, 优选每24小时每公斤体重使用0.5-200毫克, 为达到所希望的结果可以分二次或多次使用。每次单独使用的剂量优选含活性物质每公斤体重使用1-200毫克, 特别为1到60mg。但是, 根据进行治疗的患者特点和体重、疾病的特性和严重程度、医药制剂的特点和使用的方式与使用的周期, 可以调整以上剂量。

有时活性物质的用量少于上述的剂量就足够了, 而有时需要使用更多的剂量。对于特定的实例本领域的熟练技术人员可以根据自己的技能确定最佳的剂量与使用的方式。

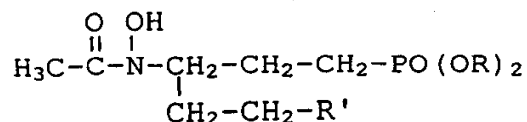
根据本发明, 这些化合物可以以常见的浓缩物和制剂形式与饲料、饲料制剂或饮用水一起对动物使用。

根据本发明, 这些化合物还可很好地用于植物作为植物的抗菌剂、抗真菌剂和除草剂。

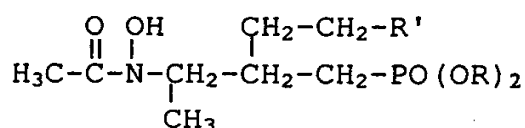
本领域熟练技术人员原则上了解本发明所述物质的合成方法。下面是一些合成实施例。

实施例

化合物合成路线



式中, R=H 或 Na⁺, R'=苯基 (1) 或环己基 (2);



式中, R=H 或 Na⁺, R'=苯基 (3)、2-吡啶基 (4) 或 3-吡啶基 (5)。

实施例 1

3-氧代丁基膦酸二乙酯 (1a)

根据 R. G. Harvey 在参考文献 Tetrahedron, 1966, 22, 2561-73 中所述, 将 0.1 mol 乙烯基甲基酮和 0.125mol 亚磷酸三乙酯首先加入到 30ml 苯酚中, 在氩气保护下加热至 100℃ 反应 24 小时, 反应溶液在 110℃ /8×10² 帕 (6 托) 下蒸发, 未纯化的产品 1a 以馏出液形式流出, 产品通过硅胶色谱纯化, 以 1:1 的乙醚/戊烷做为洗脱液。

3-氧代-5-苯基戊基膦酸二乙酯 (1b)

搅拌下, 将 250ml THF 加入到 300mmol 用正戊烷洗涤过的氢化钠中, 在室温下向其中滴加 280mmol 3-氧代丁基膦酸二乙酯 (1a)。恒温反应 2 小时后, 将反应混合物用冰盐浴冷却, 滴加 1.3 当量的正丁基锂。在 0℃ 下继续搅拌 2 小时后, 缓慢加入 310mmol 苄基溴 (溶于 50ml 的 THF 中)。混合物升至室温, 继续搅拌 3 小时, 加入 20ml 1 M 的 HCl。将反应溶液倾入到冰水中, 每次用 100ml 氯仿萃取三次, 合并有机相并用饱和盐水洗涤。1b 产物通过液相硅胶色谱纯化, 使用二氯甲烷和乙酸乙

酯做为洗脱液（反应条件：参考 B. Resul, J. Stjernschantz, K. No, C. Liljebris, G. Selen, M. Astin, M. Karlsson, L. Z. Bito J. Med. Chem. 1993, 36, 243-248）

(1-磷酸二乙酯)-5-苯基戊烷-3-酮肟 (1c)

将 1.9 当量的盐酸羟胺加入到 18 mmol 1b 溶于 150ml 乙醇所形成的溶液中, 混合搅拌 24 小时, 之后该混合物用 100ml 水冷却, 并在减压下除去乙醇和部分水, 直到肟 (1c) 被沉淀出来。该产物 (1c) 可以通过在醚中重结晶继续提纯。

（反应条件参考 T.M. Baltazor J. Org. Chem. 1980, 45, 2519-22 或者 O. Tsuge 等 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 2463-73）。

3-N-(羟氨基)-3-(2-苯乙烯基)-丙磷酸二乙酯 (1d)

氰基硼氢化钠 (NaBH_3CN) 不必进一步纯化可以直接应用。4mmol 的肟 (1c) 溶解在少量甲醇中, 加入 2 滴溴甲酚绿, 并且滴加 6N 的 KOH 溶液直到颜色从黄色变为绿色。将 3mmol 的 NaBH_3CN 滴加到反应混合物中, 并在室温下搅拌 3 小时, 急速降温并且滴加甲醇/盐酸溶液, 直到溶液的颜色由绿色变为黄色。向反应混合物中加入 10ml 水, 并且用 6N 的 KOH 溶液调节其 $\text{PH} > 10$ 。当水相用普通食盐饱和时, 用氯仿萃取, 每次 10ml, 萃取 5 次; 合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥 (MgSO_4), 并在减压下蒸除溶剂。羟氨 (1d) 的提纯用硅胶色谱方法。

（反应条件, 参考 R. F. Borch, M. D. Bernstein, D H. Dupont J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904 或者 A. O. Stewart 等人 J. Med. Chem. 1997, 40, 1955-68）

3-(N-羟氨基)-5-苯基-戊基膦酸(1e)

冰冷却下，将 130ml 浓盐酸加入到 0.06mol 酯中 (1d)，然后将该混合物回流 6 小时 (油浴: 150℃)。混合物冷却后，将该黄/棕色溶液减压蒸发，用约 30ml 水再悬浮，并用活性炭处理，直到得到一个近乎无色的液体。将该溶液再次减压蒸馏，再用 30ml 水悬浮，并用碳酸氢钠 (NaHCO_3) 调整 PH=4-5。沉淀下来的白色到米色的沉淀物过滤并且用水/乙醇洗涤。用这种方法，可以制得收率可接受的 3-N-(羟氨)-5-苯基-戊基膦酸 (1e)，并且可不用提纯而用于进一步的反应。

3-N-乙酰基-3-N(羟氨)-5-苯基苯基膦酸(1)

将 0.013mol 3-(N-羟氨基)-5-苯基戊基膦酸 (1e) 先加入到 20ml 水中，并在室温下向其中滴加 4.51g (0.044mol) 乙酸酐。恒温搅拌 1.5 小时，用 2N 的 NaOH 溶液调整 PH 到 2.5。将该溶液减压蒸发，之后用 40ml 水再悬浮，并且再蒸发。这个过程再重复一次，之后混合物用乙醚反复洗涤，将乙醚倒出，用 5-10ml 乙醇溶解，并且再用乙醚洗涤。将水相体积增至 50ml，并用 2N 的 NaOH 溶液调节 PH 到 6.5。减压除去挥发性组分，将混合物与正丁醇混合并也在减压下 (用真空油泵降压) 除去余下的水。将余下的油相和异丙醇共沸，弃去异丙醇，将余下的玻璃状树脂固化，通过加入大量的丙酮将该物质从甲醇中重结晶出来。

实施例 2**3-N-乙酰-3-N-(羟氨)-5-环己基-丙膦酸(2)**

2 的合成过程和 1 的过程相同。唯一的不同是在第二个反应步骤中，用溴甲基环己烷代替了苄基溴。同样，制得的是 3-氧代-5-环己基戊基膦酸二乙酯 (2b)，而不是 3-氧代-5-苯基戊基膦酸二乙酯 (1b)。进一

步的处理如上所述。

实施倒 3 到 5

可能的起始物质为已在文献中描述过的 2-戊酮类，其在 C₅ 上有一个苯基、2-吡啶基或 3-吡啶基取代基。

5-苯基-2-戊酮 (3a)

依照 F. C. Montgomery 和 W. H. Saunders 在参考文献 Jr. J. Org. Chem. 1976, 41, 2368-72 中所述，将 7.6g 钠加入到 200ml 无水乙醇中。当钠溶解后，于 1 小时内滴加 43g (0.33mol) 乙酰乙酸乙酯，该混合物回流反应 1 小时，缓慢滴加 65g 2-苯乙基溴，之后混合物再回流反应 (21 小时)。冷却过滤后，将混合物蒸馏。该产物与 350ml 5% 的 NaOH 水溶液一起首先在 90℃ 加热 5 小时，随后于相同温度下和 150ml 50% 硫酸搅拌 5 小时。冷却后产物静置 48 小时，用二乙醚萃取，合并的萃取液用无水硫酸钠干燥，最后通过蒸馏得到收率很高的 3a (沸点: 132-134℃, 2.3×10^3 帕 (17 托))。

5-(2-吡啶基)-2-戊酮 (4a)

根据参考文献 F. Nol, Albertson J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2594-99, 由 50g 乙酰丙酮、1.5g 钠和 108g 的 2-乙烯基吡啶组成的混合物回流反应 7 小时。产物可以在 1.5×10^2 帕 (1.1 托) 下蒸馏得到一种黄色的油，其沸点为 90-127℃。该油经分馏得到 11.9g 的 5-(2-吡啶基)-2-戊酮 (4a)，在 1.3×10^2 帕 (1.0 托) 压力下其沸点为 88-105℃。

5-(3-吡啶基)-2-戊酮 (5a)

(根据参考文献 J. W. Tilley、P. Levitan、A. F. Welton、H. J. Crowley、L. D. Tobias 和 M. O. Donnell 在 J. Med. Chem. 1987, 30, 185-93 中所述; 醇的 Swern 氧化)

59.5ml 草酰氯溶解在 1.4 l 无水二氯甲烷中并被冷却到 -60°C , 并缓慢滴加 96ml 无水 DMSO (溶解于 280ml 无水二氯甲烷中)。 -60°C 下搅拌 15 分钟后, 将 93g 的 5-(3-吡啶基)-2-戊醇溶解在 470ml 相同的溶剂中, 于 -60°C 滴加到反应体系中。搅拌 20 分钟后, 缓慢加入 396 ml 三乙胺, 混合物进一步在 -60°C 下搅拌 20 分钟并升温到室温。该反应液最后倾入到 700ml 冰水中, 冰水中已加入 NaOH 小片粒。一旦相分离, 水层即碱相每次用 300ml 二氯甲烷萃取三次; 合并的有机相每次用 500ml 水洗涤 4 次, 用碳酸钾干燥然后蒸发, 蒸发后得到收率较好的 5a, 在 3×10^1 帕(0.2 托)压力下其沸点为 $98-104^{\circ}\text{C}$ 。

溴甲基磷酸二乙酯 (3b)

(根据 P. C. Crofts 和 G. M. Kosolapoff 在 J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5738-40 中所述)

126g 亚磷酸三乙酯和 162g 二溴甲烷在高压釜中在 170°C 加热 4 小时; 通过蒸馏从反应混合物中以中等收率分离出来溴甲基磷酸二乙酯, (在 7 帕(0.05 托)压力下其沸点约为 50°C 。), 然后进行二次精馏。

实施例 7 到 9

通过制备酮 3a、4a、5a 的热稳定的三甲基甲硅烷基烯醇醚 (Trimethylsilylenolether) 制备出 3-氧代-2-(2-R'-乙基) 丁基磷酸二乙酯, 其中 R'=苯基、2-吡啶基和 3-吡啶基。然后与溴甲基磷酸二乙酯 (3b) 进行反应。

3-氧代-2-(2-苯乙基)丁基膦酸二乙酯 (3c)

(3a 和溴甲基膦酸二乙酯的示例反应. 通过热稳定的三甲基甲硅烷基烯醇醚, 该反应可按 4a 和 5a 相同的方法进行。)

三甲基甲硅烷基烯醇醚的制备: 在这种情况下, 采用 5-苯基-2-三甲基甲硅烷基-2-戊醇 (3c') 的制备方式

将 0.25mol 的 5-苯基-2-戊酮 (3a) 滴加到 0.3mol 三甲基氯硅烷和 0.6mol 三乙胺溶解在 100ml 无水二甲基甲酰胺 (DMF) 形成的溶液中, 并将混合物在 110℃ 搅拌 3 天。溶液用 200ml 戊烷稀释, 每次用 300ml 含有 NaHCO_3 的冷水溶液洗涤 3 次。之后有机层顺序地用冷的 1.5M 盐酸水溶液和冷的 NaHCO_3 水溶液洗涤, 该步骤需要动作迅速。随后干燥, 并在油真空泵最大的真空度下减压蒸发, 以除去副产物和原料物质。热稳定的烯醇醚 3c' 通过高压液相色谱在二醇相上分离 (UV 检测, 流动剂: 二氯甲烷、叔丁基甲基醚) (反应条件: 参见 H. O. House、L. J. Czuba、M. Gall 和 H. D. Olmstead 在 J. Org. Chem. 1969, 34, 2324 中所述; I. Peterson 在 Tetrahedron 1988, 44, 4207-19 中所述; I. Fleming 和 I. Paterson 在 Synthesis, 1979, 736-38 中所述)

2-(2-R'-乙基)-取代 3-氧代丁基膦酸酯的制备: 在这种情况下, 采用 3-氧代-2-(2-苯乙基)丁基膦酸二乙酯 (3c) 的制备方式

在 -20℃、有氩气保护下, 将溶于 5ml 的无水二氯甲烷的 5.5mmol 的 TiCl_4 滴加到 5mmol 的 O-甲硅烷基的烯醇盐 3c' 和 6mmol 的溴甲基膦酸二乙酯 (3b) 在 5 ml 的无水二氯甲烷所形成的溶液中。约 1 小时后, 将反应溶液倾入到 25 ml 的饱和 NaHCO_3 水溶液中, 混合物用醚反复萃取,

合并后的有机相用硫酸镁干燥, 减压蒸发, 得到的产品 3c 用硅胶色谱柱纯化.

如 1 中所述, 3-氧代-2-(2-苯乙基)丁基膦酸二乙酯(3c)和 3-氧代-2-[2-(2-吡啶基)乙基]丁基膦酸二乙酯(4c)和 3-氧代-2-[2-(3-吡啶基)乙基]丁基膦酸二乙酯(5c)可以通过转化成肟、还原成羟胺、然后水解并乙酰化生成产物 3-乙酰基-3-(N-羟氨基)-3-甲基-2-(2-苯乙基)丙基膦酸(3)、3-乙酰基-3-(N-羟氨基)-3-甲基-2-[2-(2-吡啶基)乙基]丙基膦酸(4)、3-乙酰基-3-(N-羟氨基)-3-甲基-[2-(3-吡啶基)乙基]丙基膦酸(5)。所有的反应条件和所有的相关条件同实施例 1 相同.

实施例 10 上述化合物 1 到 5 的抗菌作用

将上述 5 个化合物在 LB 介质中的浓度为 500、100、50、10 和 $0 \mu\text{mol l}^{-1}$ 的一系列 0.5ml 稀释液, 分别加入到 5 个体积为 0.5ml 的培养物微管中。向每个微管中接种 $10 \mu\text{l}$ 的 E. 大肠菌 K12 的过夜培养物并在 37°C 下震动过夜。基于介质的浊度评价细菌的生长。结果见表 1.

实施例 11

使用诱发疟疾的微生物即疟原虫 *falciparum* 的生物体外培养物测定化合物 1-5 的抗疟疾活性。在含 96 个孔的微滴板的每一孔中加入 200 微升含 0.4% 血液寄生虫和 2% 血细胞比容的异步疟原虫 *falciparum* 培养物。用三步法配制一系列这些化合物的稀释液, 其浓度在 $100-0.14 \mu\text{mol/l}$ 之间。微滴板放在 37°C 、3% 二氧化碳和 5% 的氧气氛中培养 48 小时。将补充有 $27 \mu\text{Ci/ml}$ 的 $[^3\text{H}]$ -次黄嘌呤的 30 微升介质加入每一孔中。寄生虫培养 24 小时之后, 用玻璃纤维过滤器收集寄生虫, 测定合

并后的放射活性。寄生虫生长的抑制通过测定氟加入后的抑制百分比确定。氟加入后的抑制百分比与没有加入这些物质时相比后得到对寄生虫生长的抑制。将数值外推得到这些物质的中间抑制浓度(IC_{50})，表 1 中给出了结果。

表 1

	实施例 10	实施例 11
所用物质	IC_{50} 值, E. 大肠菌 (Nm)	IC_{50} 值, 疟原虫 falciparum
1		
2	468	215
3	324	157
4	762	405
5	736	375
	318	183