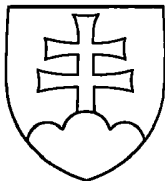


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 13.04.1999
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 16 196.4, 198 25 585.3, 198 43 222.4, 198 43 223.2
- (32) Dátum priority: 14.04.1998, 09.06.1998, 22.09.1998, 22.09.1998
- (33) Krajina priority: DE, DE, DE, DE
- (40) Dátum zverejnenia: 12.03.2001
- (86) Číslo PCT: PCT/EP99/02462
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 99/52515

(21) Číslo dokumentu:

1522-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

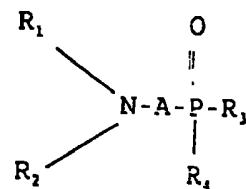
A 61K 31/66

(75) Prihlasovateľ a pôvodca vynálezu: Jomaa Hassan, Giessen, DE;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Použitie organofosforových zlúčenín na liečbu a profylaxiu infekcií

(57) Anotácia:
Použitie organofosforových zlúčenín všeobecného vzorca (I) na terapeutickú liečbu a profylaxiu infekcií u ľudí a zvierat vyvolaných vírusmi, hubami a parazitmi.



(I)

Použitie organofosforových zlúčenín na liečbu a profylaxiu infekcií

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia organofosforových zlúčenín a ich solí, esterov a amidov, pri liečbe a profylaxii infekcií vyvolaných vírusmi, hubami a parazitmi u ľudí a zvierat. Organofosforové zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňujú deriváty kyseliny fosfónovej, fosfinoylové deriváty a deriváty kyseliny fosfínovej.

Doterajší stav techniky

Je známe, že aminouhľovodíkové deriváty kyseliny fosfónovej a niektoré ich estery a soli nachádzajú uplatnenie vo farmaceutických kompozíciách. Doposiaľ sa však v literatúre uvádza iba antimikrobiálna účinnosť voči baktériám u ľudí a voči hubám u rastlín (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 a US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Ďalšie zlúčeniny z vyššie uvedenej skupiny boli opísané ako herbicídy (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), ako prostriedky na hubenie rias (US 3 887 353), ako regulátory rastu rastlín (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) a ako reakčné činidlá pri výrobe farbív (US 4 051 175). V DE 27 33 658 A1 je opísané použitie aminouhľovodíkových derivátov kyseliny fosfónovej pri liečbe chorôb vyvolaných baktériami. Aj keď v úvodnej časti opisu vyššie uvedeného spisu sa píše o mikrobiálnej účinnosti voči patogénnym mikroorganizmom, z celkového kontextu je zrejmé, že vynález sa týka výlučne baktérií. Na strane 16 uvedeného spisu sa v druhom odseku "antimikrobiálna účinnosť" definuje ako "antibakteriálna účinnosť".

Vývoj prípravkov umožňujúcich zlepšenie doterajšej liečby ľudí a zvierat a ochrany rastlín, ktoré by boli nielen veľmi účinné, ale na rozdiel od iných

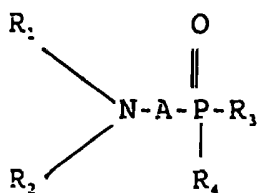
farmaceutických kompozícií a prostriedkov na ochranu rastlín, by mali menšie nežiaduce účinky s menším rizikom pre zdravie ľudí, je veľmi žiaduci.

Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeninu spĺňajúcu vyššie uvedené podmienky v prípade infekcií vyvolaných vírusmi, hubami a parazitmi u ľudí a zvierat.

Vyššie uvedený cieľ bol úplne prekvapivým spôsobom dosiahnutý skupinou zlúčenín podľa nároku 1 patentových nárokov. Táto skupina zlúčenín má antiinfekčný účinok voči vírusom, hubám a jednobunkovým a viacbunkovým parazitom. Definícia parazitov v súvislosti s predloženým vynálezom je na základe odborného názvoslovía. To znamená, že jednobunkovými parazitmi sa rozumujú výlučne prvoky.

Podstata vynálezu

Organofosforové zlúčeniny na použitie podľa vynálezu majú všeobecný vzorec I:



(I)

kde R_1 a R_2 majú rovnaký alebo rôzny význam a znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkynyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituova-

ný heterocyklický radikál, halogén, OX_1 , a OX_2 , kde X_1 a X_2 môžu mať rovnaký alebo rôzny význam zvolený zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkynyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál,

A znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej alkylén, alkenylén a hydroxyalkylén,

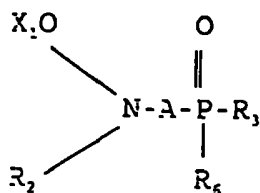
R_3 a R_4 nezávisle znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkynyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogén, OX_3 a OX_4 ,

kde X_3 a X_4 znamenajú skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkynyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, silyl, kation organickej alebo anorganickej bázy, predovšetkým kov prvej, druhej alebo tretej hlavnej skupiny periodickej sústavy prvkov, amónium, substituované amónne zlúčeniny a amónne zlúčeniny odvodené od etyléndiamínu alebo od aminokyselín,

a ich farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a soli esterov.

Mimoriadne výhodné sú deriváty kyseliny fosfónovej.

Predovšetkým výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca II:



(II)

kde

X_1 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný acyl, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný aralkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál;

R_2 , R_3 , R_4 a A majú význam rovnaký, ako je význam uvedený pre všeobecný vzorec I.

A mimoriadne výhodne znamená reťazec s tromi atómami uhlíka, ktorý pripojuje atóm dusíka k atómu fosforu.

Mimoriadne výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca II sú zlúčeniny, v ktorých R_2 = acyl, predovšetkým acetyl, R_3 = vodík, metyl alebo etyl, R_4 = vodík, metyl, etyl alebo OX_4 , kde X_4 = vodík, sodík, draslík, metyl, etyl, X_1 = H a A = alkylén, alkenylén alebo hydroxyalkylén. Mimoriadne dobré výsledky sa dosahujú, ak R_2 = formyl alebo acetyl a A = propylén, propenylén alebo hydroxypropylén.

Mimoriadne výhodné sú ďalej zlúčeniny, v ktorých R_3 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, hydroxyalkyl, alkynyl, a alkenyl so 16 alebo 18 atómami uhlíka alebo OX_3 , kde X_3 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkynyl, hydroxyalkyl a alkenyl so 16 alebo 18 atómami uhlíka, R_4 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkynyl, hydroxyalkyl a alkenyl so 16 alebo 18 atómami uhlíka alebo OX_4 , kde X_4 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkynyl, hydroxyalkyl, a alkenyl so 16 alebo 18 atómami uhlíka.

Charakterizujúce opisy vyššie uvedených používaných výrazov a ich príklady sú uvedené nižšie:

Výraz "acyl" znamená substituent odvodený od kyseliny, akou je organická karboxylová kyselina, kyselina uhličitá, kyselina karbámová alebo tiokyselina alebo imidokyselina zodpovedajúca jednotlivým uvedeným kyselinám, alebo organická sulfónová kyselina, kde molekula kyseliny v jednotlivých prípadoch obsahuje alifatickú, aromatickú a/alebo heterocyklickú skupinu a karbamoylovú alebo karbamimidoylovú skupinu.

Vhodné príklady uvedených acylových skupín sú uvedené nižšie.

Acylové radikály odvodené od alifatickej kyseliny sa nazývajú alifatické acylové skupiny a zahŕňujú:

alkanoylové skupiny (napríklad formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, izovaleryl, pivaloyl atď.);

alkenoylové skupiny (napríklad akryloyl, metakryloyl, krotonoyl atď.);

alkyltioalkanoylové skupiny (napríklad metyltioacetyl, etyltioacetyl atď.);

alkánsulfonylové skupiny (napríklad mesyl, etánsulfonyl, propánsulfonyl atď.);

alkoxykarbonylové skupiny (napríklad metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, izobutoxykarbonyl atď.);

alkylkarbamoylové skupiny (napríklad metylkarbamoyl atď.);

(N-alkyl)-tiokarbamoylové skupiny (napríklad (N-metyl)-tiokarbamoyl atď.);

alkylkarbamimidoylové skupiny (napríklad metylkarbamidoyl atď.);

oxaloskupinu;

alkoxalylové skupiny (napríklad metoxalyl, etoxalyl, propoxalyl atď.);

Alifatické uhľovodíkové časti vo vyššie uvedených príkladoch alifatických acylových skupín, predovšetkým alkylová skupina a alkánový radikál môžu prípadne obsahovať jeden alebo viac vhodných substitučných skupín zo skupiny zahrnujúcej amino, halogén (napríklad fluór, chlór, bróm atď.), hydroxy, hydroxyimino, karboxy, alkoxy, (napríklad metoxy, etoxy, propoxy atď.), alkoxykarbonyl, acylamino (napríklad benzyloxykarbonylamino atď.), acyloxy (napríklad acetoxý, benzoyloxy atď.), a podobne. Výhodné alifatické substituované acylové skupiny sú napríklad alkanoylové skupiny substituované skupinami zo skupiny zahrnujúcej amino, karboxy, amino a karboxy, halogén, acylamino, alebo podobne.

Acylové zvyšky odvodené od kyseliny obsahujúcej substituované alebo nesubstituované arylové skupiny, kde uvedená arylová skupina môže znamenať skupinu zo skupiny zahrnujúcej fenyl, tolyl, xylyl, naftyl, a podobne sú označované ako aromatické acylové skupiny. Vhodné príklady týchto skupín sú uvedené nižšie:

aroylové skupiny (napríklad benzoyl, toluolyl, xyloyl, naftoyl, ftaloyl atď.);

aralkanoylové skupiny (napríklad fenylacetyl atď.);

aralkenoylové skupiny (napríklad cinnamoyl atď.);

aryloxyalkanoylové skupiny (napríklad fenoxiacetyl atď.);

aryltioalkanoylové skupiny (napríklad fenyltioacetyl atď.);

arylaminoalkanoylové skupiny (napríklad N-fenylglycyl atď.);

arénsulfonylové skupiny (napríklad benzénsulfonyl, tosyl, toluénsulfonyl, naftalénsulfonyl atď.);

aryloxykarbonylové skupiny (napríklad fenoxycarbonyl, naftyloxykarbonyl atď.);

aralkoxykarbonylové skupiny (napríklad benzyloxykarbonyl atď.);

arylkarbamoylové skupiny (napríklad fenylkarbamoyl, naftylkarbamoyl atď.);

arylglyoxyloylové skupiny (napríklad fenylglyoxylyl atď.);

Vo vyššie uvedených príkladoch aromatických acylových skupín môže prípadne byť aromatická časť uhľovodíkového zvyšku (predovšetkým arylový radikál) a/alebo alifatická uhľovodíková časť (predovšetkým alkánový radikál) substituovaná jedným alebo viacerými substituentami zo skupiny uvedenej vyššie pre alkylovú skupinu a alkánový radikál. Predovšetkým a ako výhodný príklad substituovaných aromatických acylových skupín je možné uviesť

aroylovú skupinu substituovanú halogénom a hydroxyskupinou alebo halogénom a acyloxyskupinou a aralkanoylskupinu substituovanú hydroxyskupinou, hydroxyiminoskupinou, dihalogénalkanoyloxyiminoskupinou a tak isto je možné uviesť

aryltiokarbamoylové skupiny (napríklad fenyltiokarbamoyl atď.);

arylkarbamimidoylové skupiny (napríklad fenylkarbamimidoyl atď.).

Heterocyklický acylový radikál znamená acylový radikál odvodený od kyseliny obsahujúcej heterocyklickú skupinu. Táto skupina môže znamenať:

skupiny s karbonylovou skupinou na heterocyklickej skupine, kde heterocyklický radikál tvorí aromatický alebo alifatický 5 až 6 členný heterocyklus obsahujúci najmenej jeden heteroatóm zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík a síru (napríklad tiofenyl, furoyl, pyrrolkarbonyl, nikotinoyl atď.);

skupiny zahrnujúce heterocyklické alkanoylové skupiny, v ktorých heterocyklický radikál obsahuje 5 až 6 členov zahrnujúcich najmenej jeden heteroatóm zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík a síru (ako je napríklad tiofenylacetyl, furylacetyl, imidazolylpropionyl, tetrazolylacetyl, 2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxyminoacetyl atď.) a podobne.

Vo vyššie uvedených príkladoch heterocyklických acylových radikálov môže heterocyklická a/alebo uhľovodíková časť prípadne obsahovať jeden alebo viac vhodných substituentov majúcich význam uvedený vyššie pre vhodné substituenty alkylových a alkanových skupín.

Výraz "alkyl" znamená, pokiaľ nie je uvedené inak, alkylový radikál s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s až 9 atómami uhlíka, zahrnujúci skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, terc.butyl, pentyl, hexyl a podobne.

Výraz "hydroxyalkyl" znamená, pokiaľ nie je uvedené inak, alkylový radikál s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s až 9 atómami uhlíka, ktorý obsahuje najmenej jednu hydroxylovú skupinu, výhodne jednu alebo dve hydroxylové skupiny.

Výraz "alkenyl" znamená, pokiaľ nie je uvedené inak, alkenylovú skupinu s až 9 atómami uhlíka, zahrnujúcu skupiny ako je napríklad vinyl, propenyl (napríklad 1-propenyl, 2-propenyl), 1-metylpropenyl, 2-metylpropenyl, butenyl, 2-etylpropenyl, pentenyl, hexenyl.

Výraz "alkinyl" zahrnuje, pokiaľ nie je uvedené inak, alkinylové skupiny s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s až 9 atómami uhlíka.

Výraz "cykloalkyl" výhodne znamená prípadne substituovaný C₃₋₇cykloalkyl. Medzi vhodné substituenty patria skupiny zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy (napríklad metoxy, etoxy atď.) halogén (napríklad fluór, chlór, bróm atď.), nitro a podobne.

Výraz "aryl" znamená aromatický uhľovodíkový radikál ako je fenylová a naftylová skupina atď., ktorý môže prípadne obsahovať jeden alebo viac vhodných substitučných skupín zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy (napríklad metoxy, etoxy atď.), halogén (napríklad fluór, chlór, bróm atď.), nitro a podobne.

Výraz "aralkyl" znamená mono-, di-, a trifenylalkylové skupiny ako je benzyl, fenetyl, benzhydryl, trityl, a podobne, kde aromatická časť skupiny

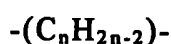
môže prípadne obsahovať jeden alebo viac vhodných substitučných skupín ako je alkoxy (napríklad metoxy, etoxy atď.), halogén (napríklad fluór, chlór, bróm atď.), nitro a podobne.

Výraz "alkylén" znamená alkylénové skupiny s priamym alebo s rozvetveným reťazcom obsahujúcim až 9 atómov uhlíka, ktoré je možné znázorniť všeobecným vzorcom



kde n znamená číslo od 1 do 9 a medzi uvedené skupiny patrí metylén, etylén, trimetylén, metyletylén, tetrametylén, 1-metyltrimetylén, 2-etyletylén, penta-metylén, 2-metyltetrametylén, izopropyletylén, hexametylén a podobné. Výhodné alkylénové skupiny obsahujú do 4 atómov uhlíka, pričom mimoriadne výhodné sú alkylénové skupiny s 3 atómami uhlíka, ako je trimetylén. Atómy vodíka je možné v týchto skupinách nahradiť inými substituentami, ako sú napríklad atómy halogénu.

Výraz "alkenylén" znamená alkenylénové skupiny s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s až 9 atómami uhlíka, ktoré je možné znázorniť všeobecným vzorcom

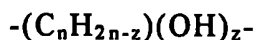


kde n znamená číslo od 2 do 9 a medzi uvedené skupiny patrí napríklad vinylén, propenylén (napríklad 1-propenylén, 2-propenylén), 1-metylpropenylén, 2-metylpropenylén, butenylén, 2-etylpropenylén, pentenylén, hexenylén a podobné.

Mimoriadne výhodne alkenylénová skupina obsahuje do 5 atómov uhlíka a predovšetkým 3 atómy uhlíka, ako je napríklad 1-propenylén. Atómy vodíka môžu byť prípadne nahradené inými substituentami, ako sú napríklad atómy halogénu.

Výraz "hydroxyalkylén" zahŕňa alkylénové radikály s priamym alebo s rozvetveným reťazcom obsahujúcim až 9 atómov uhlíka, kde najmenej jeden

zvolený atóm uhlíka je substituovaný hydroxyskupinou. Tieto skupiny je možné znázorniť všeobecným vzorcom:



kde n znamená číslo od 1 do 9 a z znamená číslo vyhovujúce požiadavke $1 \leq z \leq n$. Výhodné príklady hydroxyalkylénových skupín zahŕňujú hydroxymetylén, hydroxyetylén, (napríklad 1-hydroxyetylén a 2-hydroxyetylén), hydroxytrimetylén (napríklad 1-hydroxytrimetylén, 2-hydroxytrimetylén, a 3-hydroxytrimetylén), hydroxytetrametylén (napríklad 2-hydroxytetrametylén), 2-hydroxy-2-metyltrimetylén, hydroxypentametylén (napríklad 2-hydroxypentametylén), hydroxyhexametylén (napríklad 2-hydroxyhexametylén), a podobne. Mimoriadne výhodné sú nižšie hydroxyalkylénové skupiny obsahujúce do 4 atómov uhlíka, a predovšetkým tie obsahujúce 3 atómy uhlíka, ako je napríklad 2-hydroxytrimetylén. Atómy vodíka môžu byť nahradené inými substituentami, ako napríklad atómami halogénu.

Substituenty X_3 a X_4 sa výhodne zvolia tak, aby tvorili esterovú skupinu s kyselinou fosfónovou alebo s kyselinou fosfínovou. Vhodné príklady uvedených esterov v súlade so všeobecnými vzorcami I a II zahŕňujú alkylestery (napríklad metylester, etylester, propylester, izopropylester, butylester, izobutylester, hexylester, hexadecylester, oktaedecylester, atď.);

aralkylestery (benzylester, fenetylester, benzhydylester, tritylester, atď.);

arylestery (napríklad fenylester, tolylester, naftylester, atď.);

aroylalkylestery (napríklad fenacylester atď.); a silylestery (napríklad estery ako trialkylhalogénsilyl, dialkyldihalogénsilyl, alkyltrihalogénsilyl, dialkylarylhalogénsilyl, trialkoxyhalogénsilyl, dialkylaralkylhalogénsilyl, dialkoxydihalogénsilyl, trialkoxyhalogénsilyl atď.) a podobne.

Vo vyššie uvedených esteroch môže alkánová a/alebo arénová časť obsahovať podľa potreby prinajmenšom jeden vhodný substituent zo skupiny zahŕňujúcej halogén, alkoxy, hydroxy, nitro, alebo podobne.

X_3 a X_4 výhodne znamenajú kov z prvej, druhej alebo z tretej hlavnej skupiny periodickej sústavy prvkov, amónium, substituované amónne zlúčeniny alebo amónne zlúčeniny odvodené od etyléndiamínu alebo od aminokyselín. Ináč povedané, soli organofosforových zlúčenín sa tvoria s organickými alebo s anorganickými bázami (ako je napríklad sodná soľ, draselná soľ, vápenatá soľ, hlinitá soľ, amónna soľ, horečnatá soľ, trietylaminová soľ, etanolaminová soľ, dicyklohexylaminová soľ, etyléndiamínová soľ, N,N'-dibenzyletyléndiamínová soľ atď.) a zahrnujú tiež soli s aminokyselinami (ako je napríklad arginínová soľ, aspartová soľ, kyslá glutámová soľ atď.) a podobne.

Zlúčeniny na použitie podľa vynálezu zodpovedajúce všeobecným vzorcom I a II môžu existovať v ich protonizovanej forme ako amónna soľ organických a anorganických kyselín ako kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny dusičnej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny p-toluénsulfónovej, kyseliny octovej, kyseliny mliečnej, kyseliny maleínovej, kyseliny fumarovej, kyseliny šťaveľovej, kyseliny vínnej, kyseliny benzoovej a podobne.

Zlúčeniny na použitie podľa vynálezu všeobecných vzorcov Ia II môžu zahrňovať priestorové izoméry na skupinách obsahujúcich dvojité väzby alebo chirálne skupiny R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , alebo A. Použitie zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje všetky priestorové izoméry ako v ich čistej forme, tak vo forme ich zmesi.

Uvedené organofosforové zlúčeniny sú vhodné predovšetkým na terapeutickú a na profylaktickú liečbu infekčných ochorení ľudí a zvierat vyvolaných vírusmi, jednobunkovými a viacbunkovými parazitmi a hubami.

Uvedené zlúčeniny sú účinné voči jednobunkovým parazitom (prvky) a predovšetkým proti patogénnym pôvodcom malárie a spavej choroby a tak isto Chagasovej choroby, toxoplazmózy, amébovej úplavice, leishmaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis, acanthamebiosis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.

Uvedené zlúčeniny sú preto mimoriadne vhodné prostriedky na profylaxiu malárie a spavej choroby, tak isto ako Chagasovej choroby, toxoplazmózy,

amébovej dyzentérie, leishmaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis, acanthamebiosis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.

Na liečbu vyššie uvedených chorôb je možné tiež použiť kombinované terapie s antibiotikami. Na liečbu tuberkulózy sú na kombináciu s ďalšími protinfekčnými prostriedkami mimoriadne vhodné izoniazid, rifampicín, etambutol, pyrazínamid, streptomycín, protionamid a dapson.

Prostriedky podľa vynálezu je možné ďalej použiť predovšetkým pri infekčných ochoreniach vyvolaných nasledujúcimi vírusmi:

Parvoviridae: parvovírusy, dependovírusy, denzovírusy;

Adenoviridae: adenovírusy, mastadenovírusy, aviadenovírusy;

Papovaviridae: papovavírusy, predovšetkým papilomavírusy (takzvané vírusy bradavíc), polyomavírusy, predovšetkým JC vírus, BK vírus a miopapovavírusy;

Herpesviridae: všetky herpetické vírusy, predovšetkým vírusy herpes simplex, varicella-zoster, ľudský cytomegalovírus, vírusy Epstein-Barr, všetky ľudské herpetické vírusy, ľudský herpes vírus 6, ľudský herpes vírus 7, ľudský herpes vírus 8;

Poxviridae: poxvírusy, ortopox vírus, parapox vírus, molluscum contagiosum vírus, avipoxvírusy, capripoxvírusy, leporipoxvírusy, všetky primárne hepatotropné vírusy, vírusy hepatitídy: vírusy hepatitídy A, vírusy hepatitídy B, vírusy hepatitídy C, vírusy hepatitídy D, vírusy hepatitídy E, vírusy hepatitídy F, vírusy hepatitídy G;

hepadnavírusy: všetky hepatitídové vírusy, vírus hepatitídy B, vírusy hepatitídy D;

Picornaviridae: pikornavírusy, všetky enterovírusy, všetky poliovírusy, všetky Coxsackie vírusy, všetky echovírusy, všetky rinovírusy, vírus hepatitídy A, aftovírusy,

Calciviridae: vírusy hepatitídy E;

Reoviridae: reovírusy, orbivírusy, rotavírusy;

Togaviridae: togavírusy, alfavírusy, rubivírusy, pestivírusy, rubeolla vírus;

Flaviviridae: flavivírusy, ESME vírus, vírus hepatitídy C;

Orthomyxoviridae: všetky chrípkové vírusy;

Paramyxoviridae: paramyxovírusy, morbilli vírus, pneumovírus, vírus osípiek a mumsu;

Rhabdoviridae: rhabdovírusy, rabies vírus, lyssavírus, viscula stomatitis vírus;

Coronaviridae: coronavírusy;

Bunyaviridae: Bunyavírusy, nairo vírus, phlebovírus, uuku vírus, hantavírus, Hantaan vírus;

Arenaviridae: arenavírusy, vírus lymfocytárnej choriomeningitídy,

Retroviridae: retrovírusy, všetky HTLV, vírus ľudskej T-lymfocytárnej leukémie, onkornavírusy, spumavírusy, lentivírusy a všetky HIV;

Filoviridae: vírusy Marburg a Ebola;

Pomaly pôsobiace vírusy, prióny;

Onkovírusy a vírusy leukémie.

Organofosforové zlúčeniny použité podľa vynálezu sú preto vhodné na potlačanie nasledujúcich vírusových infekcií:

Na eradikáciu papilomavírusov na prevenciu vzniku tumorov, predovšetkým tumorov v pohlavných orgánoch spôsobených papilomavírusmi u ľudí, na eradikáciu JC vírusov a BK vírusov, na eradikáciu herpesvírusov, na eradikáciu ľudských herpesvírusov 8 pri liečbe Kaposiho sarkómu, na eradikáciu cytome-

galovírusov pred transplantáciami, na eradikáciu vírusov Epsteina-Barrovej pred transplantáciami a na prevenciu tvorby tumorov spájaných s vírusmi Epsteina-Barrovej, na eradikáciu vírusov hepatitídy pri liečbe chronických chorôb pečene a na prevenciu vzniku tumorov pečene a pečenej cirhózy, na eradikáciu Cocksackie vírusov u pacientov s kardiomyopatiou, na eradikáciu Cocksackie vírusov u pacientov s diabetes mellitus, na eradikáciu vírusov oslabujúcich imunitný systém ľudí a zvierat, na liečbu sekundárnych infekcií pacientov trpiacich AIDS, na liečbu zápalov vírusového pôvodu respiračného traktu (larynx papillomas, hyperlázie, rhinitis, faryngitída, bronchitída, pneumónie), zmyslových orgánov (keratokonjunktivitída), nervového systému (poliomyelitída, meningoencefalitída, encefalitída, subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE), progresívna viacložisková leukoencefalopatia, lymfocytárna choriomeningitída), gastrointestinálneho traktu (stomatitída, gingivostomatitída, ezofagitída, gastritída, gastroenteritída, choroby prejavujúce sa preháňaním), pečene a žlčníku (hepatitída, cholangitída, hepatocelulárny karcinóm), lymfatických tkanív (mononukleóza, lymfadenitída), hemopoetického systému, pohlavných orgánov (orchitída pri osýpkach), kože (bradavice, dermatitída, herpes labialis, potničky, herpes zoster, pásový opar), mukózných slizníc (papilomy, papilomy spojivky, hyperplazie, dysplazie), srdca/cievneho krvného systému (arteritída, myokarditída, endokarditída, perikarditída), obličko/močového systému, pohlavných orgánov (anogenitálne lézie, bradavice, genitálne bradavice, akútne kondylómy, dysplazia, papilómy, dysplazia cervixu, condyloma accuminatum, epidermodysplasia verruciformis), pohybových orgánov (myozitída, myalgia), na liečbu slintačky a krívačky párnokopytníkov, Coloradskej kliešťovej horúčky, dengue, hemoragickej horúčky, skorej letnej meningoencefalitídy (ESME) a žltej zimnice.

Opísané zlúčeniny, tj. organofosforové zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II a ich estery a amidy na fosfinovej alebo fosfónovej skupine a ich soli, majú významnú cytotoxickú účinnosť voči jednobunkovým a viacbunkovým parazitom, predovšetkým voči patogénnym pôvodcom malárie a spavej choroby. Uvedené zlúčeniny použité podľa vynálezu môžu liečiť infekčné choroby vyvolané vírusmi, parazitmi a hubami u ľudí a zvierat. Uvedené zlúčeniny sú tiež vhodné na prevenciu pred chorobami vyvolanými vírusmi, parazity a hubami,

predovšetkým môžu byť použité ako profylaktické prostriedky voči malárii a spavej chorobe.

Organofosforové zlúčeniny použité podľa vynálezu, ktoré všeobecne zahŕňujú farmaceuticky prijateľné soli, amidy, estery, soli týchto esterov alebo iné zlúčeniny, ktoré pri aplikácii poskytujú zlúčeniny vhodné na použitie podľa vynálezu vo forme metabolických produktov alebo rozkladných produktov, nazývané tiež ako "prekursori liečiv", je možné na podanie spracovať podobne ako iné známe antiinfekčné prostriedky ktorýmkoľvek vhodným spôsobom (zmiešaním s farmaceuticky prijateľným nosičom). Farmaceuticky prijateľné soli uvedených zlúčenín zahŕňujú soli, ktoré tvoria zlúčeniny vhodné na použitie podľa vynálezu všeobecných vzorcov I a II v ich protonizovanej forme ako amónne soli anorganických alebo organických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina citrónová, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina p-toluénsulfónová.

Farmaceuticky mimoriadne vhodné sú soli pripravené vhodným výberom X_3 a X_4 ako je sodná soľ, draselná soľ, vápenatá soľ, amónna soľ, etanolamínová soľ, trietylaminová soľ, dicyklohexylaminová soľ a soli s aminokyselinou ako je arginínová soľ, aspartátová soľ, a glutamínová soľ.

Aktivitu uvedených zlúčenín je možné určiť v skúšobnom systéme. Tento systém je založený na in vitro stanovení inhibície rastu parazitov, vírusov húb alebo rastlín. Na tento účel sa používajú skúšobné systémy, s ktorých niektoré sú pracovníkom v odbore všeobecne známe.

Napríklad na stanovenie antimalarickej účinnosti sa stanovuje inhibícia rastu parazitárnych pôvodcov malárie v krvných kultúrach.

Stanovenie antivírusovej účinnosti je založené na inhibícii tvorby vírusových elementov v bunkových kultúrach.

Stanovenie fungicídnej aktivity je založené na inhibícii rastu húb v kultivačnom médiu a v tekutých kultúrach.

Niektoré mikroorganizmy, ktoré je žiaduce hodnotiť, je možné hodnotiť iba na zvieracích modeloch. V tom prípade sa používajú zodpovedajúce modely.

Zlúčeniny, u ktorých bola preukázaná účinnosť v in vitro pokusoch sa potom ďalej hodnotia v pokusoch in vivo.

Antiparazitická, antivírusová alebo fungicídna účinnosť sa ďalej hodnotí na príslušných modeloch v pokusoch na zvieratách.

Farmaceuticky účinné prípravky je možné pripraviť ako farmaceutické prípravky obsahujúce delené jednotky. To znamená, že prípravok je vo forme individuálnych častíc, napríklad tabliet, dražé, toboliek, piluliek, čapíkov a ampúl, v ktorých obsah účinnej zložky zodpovedá frakcii alebo násobku jednotlivej dávky, napríklad zodpovedá 1, 2, 3 alebo 4 jednotlivým dávkam alebo 1/2, 1/3 alebo 1/4 jednotlivej dávky. Jednotlivá dávka výhodne zodpovedá množstvu účinnej zložky obvykle zodpovedajúcej celej, polovičnej, tretinovej alebo štvrtinovej dennej dávke.

Netoxickými, inertnými, farmaceuticky vhodnými prísadami sa rozumejú tuhé, polotuhé, alebo tekuté riedidlá, plnivá a pomocné prostriedky rôznych druhov.

Ako vhodné farmaceutické prípravky je možné uviesť tablety, dražé, tobolky, pilulky, granule, čipky, roztoky, suspenzie a emulzie, pasty, masti, gély, krémy, omývadlá, prášky a spreje. Tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule môžu obsahovať okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek obvykle prísady ako (a) plnivá a riedidlá, napríklad škroby, laktózu, trstinový cukor, glukózu, manitol a kyselinu kremičitú, (b) spojivá, napríklad karboxymetylcelulózu, algináty, želatíny, polyvinylpyrolidón, (c) zvlhčovacie prostriedky napríklad glycerol, (d) dispergačné prostriedky napríklad agar, uhličitan vápenatý a uhličitan sodný, (e) retardéry rozpustnosti, napríklad parafín a (f) urýchlovače resorpcie, napríklad kvartérne amóniové zlúčeniny, (g) zmáčacie prostriedky, napríklad cetylalkohol, glycerolmonostearát, (h) adsorpčné prostriedky, napríklad kaolín a bentonit a (i) klzné prostriedky, napríklad mastenec, stearan vápenatý

a stearan horečnatý a tuhé polyetylénglykoly, alebo zmes zložiek uvedených v položkách (a) až (i).

Tablety, dražé, tobolky, pilulky a granuláty môžu byť vybavené obvyklými povlakmi a obalmi prípadne s obsahom prostriedkov brániacich prístupu svetla, ale je tiež možné ich spracovať do foriem, u ktorých dochádza k uvoľňovaniu aktívnej zložky alebo aktívnych zložiek iba alebo výhodne v špecifickej časti gastrointestinálneho traktu, prípadne s predĺženým uvoľňovaním, keď sa ako matricové zlúčeniny používajú napríklad polymérne substancie a vosky.

Účinná zložka alebo účinné zložky môžu tiež byť spracované do mikrozapuzdrenej formy s jednou alebo s viacerými z vyššie uvedených prísad.

Čipky môžu okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek tiež obsahovať obvykle vo vode rozpustné alebo vo vode nerozpustné prísady, ako sú napríklad polyetylénglykoly, tuky, napríklad kakaové maslo a vyššie estery (napríklad ester C_{14} -alkoholu s C_{16} -mastnou kyselinou), alebo zmesi vyššie uvedených zložiek.

Masti, pasty, krémy a gély môžu okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek obsahovať obvykle používané prísady, ako napríklad živočíšne a rastlinné tuky, vosky, parafíny, škroby, traganth, deriváty celulózy, polyetylénglykoly, silikóny, bentonity, kyselinu kremičitú, mastenec, a oxid zinočnatý, alebo zmesi obsahujúce uvedené prísady.

Prášky a spreje môžu obsahovať okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek obvyklé prísady, napríklad laktózu, mastenec, kyselinu kremičitú, oxid hlinitý, kremičitan vápenatý a polyamidový prášok alebo zmesi vyššie uvedených prísad. Spreje môžu okrem toho obsahovať obvyklé hnacie prostriedky, napríklad chlórfluóruhl'ovodíky.

Roztoky a emulzie môžu okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek obsahovať obvykle používané prísady, ako sú rozpúšťadlá, solubilizátory a emulgátory, napríklad voda, etylalkohol, izopropylalkohol, etylakarbonát, etylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylénglykol, 1,3-butylénglykol, dimetylformamid, oleje, predovšetkým olej z bavlníkových semien, podzemnicový

olej, kukuričný olej, olivový olej, ricínový olej, a sezamový olej, glycerol, glycerol-formal, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylén glykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami, alebo zmesi týchto prísad.

Roztoky a emulzie môžu byť spracované do sterilných, s krvou izotonických foriem, vhodných na parenterálnu aplikáciu.

Suspenzie môžu okrem účinnej zložky alebo účinných zložiek obsahovať obvyklé prísady, ako sú tekuté riedidlá, napríklad voda, etylalkohol, propylén glykol, suspenďačné prostriedky, napríklad etoxylované izostearylalkoholy, polyoxyetylén sorbitol a estery sorbitanu, mikrokryštalická celulóza, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar, a traganth alebo zmesi vyššie uvedených zložiek.

Vyššie uvedené prípravky môžu tiež obsahovať farbivá, konzervačné prostriedky a prostriedky korigujúce vôňu a chuť, ako je napríklad mäťový olej a eukalyptový olej a sladidlá, napríklad sacharín.

Obsah zlúčenín všeobecného vzorca I a II vo vyššie uvedených farmaceutických prípravkoch by sa mal pohybovať vo vhodnom rozmedzí koncentrácií asi 0,1 až 99,5 % hmotn., výhodne v rozmedzí koncentrácií približne 0,5 až 95 % hmotn., vzťahnutých na celkovú hmotnosť zmesi.

Okrem zlúčenín všeobecného vzorca I a II môžu uvedené farmaceutické prípravky obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky účinné prostriedky.

Zlúčeniny vyššie uvedených všeobecných vzorcov je možné podávať s doposiaľ opísanými substanciami majúcimi antibakteriálne, antivírusové, fungicídne a antiparazitické vlastnosti. Do tejto skupiny patria zlúčeniny, ktoré sa už pri liečbe použili, alebo sa stále používajú. Mimoriadne vhodné na vyššie uvedený účel sú substancie uvedené v Red List alebo v Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9 vydanie 1998, Schattauer Verlag alebo na Internetu pod adresou

<http://www.customs.treas.gv/imp->

[exp/rulings/harmoniz/hrml29.html](http://www.customs.treas.gv/imp-exp/rulings/harmoniz/hrml29.html)

Predovšetkým je možné použiť deriváty penicilínov, benzylpenicilín (Penicilín G), fenoxypenicilíny, izoxazolylpenicilíny, aminopenicilíny, ampicilín, amoxicilín, bacampicilín, karboxypenicilín, tikarcilín, temocilín, acylaminopenicilíny, azlocilín, mezlocilín, piperacilín, apalcilín, mecilinam, cefalosporíny, cefazolinovú skupinu, cefuroxímovú skupinu, cefoxitínovú skupinu, cefoxitín, cefotetán, cefmetazol, latamoxef, flomoxef, cefotaxímovú skupinu, cefozidím, ceftazidimovú skupinu, ceftazidím, cefpirom, cefepim, a ďalšie cefalosporíny, cefsulodín, cefaperazón, orálne cefalosporíny cefalexínové skupiny, loracarbef, cefprozil, nové orálne cefalosporíny s rozšíreným spektrom, cefixím, cefpodoxím-proxetil, cefuroxím-axetil, cefetamet, cefotiam hexetil, cefdinir, ceftibutén, iné β -laktámové antibiotiká, karbapenóm, imipenóm/cilastatin, meropenóm, biapenóm, aztreonam, inhibítory β -laktamázy, kyselinu klavulánovú/amoxicilín, kyselinu klavulánovú/tikarcilín, sulbaktám/ampicilín, tazobaktám/piperacilín, tetracyklíny, oxytetracyklín, rolitetracyklín, doxycyklín, minocyklín, chlórampfenikol, aminoglykozidy, gentamycín, tobramycín, netilmycín, amikacín, spektinomycín, makrolidy, erytromycín, klaritromycín, roxitromycín, azitromycín, diritromycín, spiramycín, josamycín, linkozamidy, klindamycín, kyselinu fuzidovú, glykopeptidové antibiotiká, vankomycín, tekoplanín, pristínamycínové deriváty, fosfomycín, antimikrobiálne pôsobiace antagony kyseliny listovej, sulfónamidy, ko-trimoxazol, trimetoprim, ďalšie kombinácie diaminopyrimidín-sulfónamid, nitrofurány, nitrofurantoín, nitrofurazón, inhibítory gyrázy (chinolóny), norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, enoxacin, fleroxacin, pefloxacin, lomefloxacin, Bay Y3118, nitroimidazoly, antimykobakteriálne prostriedky, izoniazid, rifampicín, rifabutín, etambutol, pyrazinamid, streptomycín, kapreomycín, protiónamid, terizidón, dapson, klofazimín, lokálne antibiotiká, bacitracín, tyrotrícín, polymyxíny, neomycín, kanamycín, paromomycín, mupirocín, antivírusové prostriedky, acyklovir, ganciklovir, azidotymidín, didanozín, zalcitabín, tiacytidín, stavudín, ribavirín, idoxuridín, trifluridín, foskarnet, amantadín, interferóny, tibolové deriváty, inhibítory proteínázy, antimykotiká, polyény, amfotericín B, nystatín, natamycín, azoly, azoly na septickú liečbu, mikonazol, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, UK-109.496, azoly na lokálne použitie, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, oxikonazol, bifonazol, flucytozín, griseofulvín, cyklopiroxolamín,

tolnaftát, naftitín, terbinafín, amorolfín, antrachinóny, kyselinu betulínovú, semiantrachinóny, xantóny, naftochinóny, arylaminoalkoholy, chinín, chinidín, meflochin, halofantrín, chlorochín, amodiachín, akridín, benzonafthyridín, mepakrín, pyronaridín, dapson, sulfónamid, sulfadoxín, sulfalény, trimetoprim, proguanil, chlórproguanil, diaminopyrimidíny, pyrimetamín, primachín, aminochinolóny, WR 238,605, tetracyklín, doxycyklín, klindamycín, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, artemizinin, dihydroartemizinin, 10b arteméter, arteéter, artesunát, atovaquón, suramín, melarsoprol, nifurtimox, sodnú soľ stiboglukonátu, pentamidín, amfotericín B, metronidazol, kliochoinol, mebendazol, niklozamid, praziquantel, pyrantel, tiabendazol, dietylkarbamazín, ivermektín, bitionol, oxamnichín, metrifonát, piperazín, embonát.

Ďalej môžu byť organofosforové zlúčeniny obsiahnuté vo farmaceutických prípravkoch v kombinácii so sulfónamidom, sulfadoxínom, artemizíninom, atovakvónom, chinínom, chlorochinom, hydroxychlorochinom, meflochinom, halofantrínom, pyrimetamínom, armezínom, tetracyklínmi, doxycyklínom, proguanilom, metronidazolom, praziquantelom, niklozamidom, mebendazolom, pyrantelom, tiabendazolom, dietylkarbamazínom, piperazínom, pyrivínom, metrifonátom, oxamnichínom, bitionolom alebo suramínom, alebo s niekoľkými týmito látkami.

Vyššie uvedené farmaceutické prípravky sa pripravujú známymi spôsobmi obvyklým spôsobom, napríklad zmiešaním účinnej zložky alebo účinných zložiek s prísadou alebo s prísadami.

Vyššie uvedené prípravky je možné podávať ľuďom a zvieratám orálne, rektálne, parenterálne (intravenózne, intramuskulárne, subkutánne), intracisterálne, intravaginálne, intraperitoneálne, lokálne (vo forme prášku, masti, kvapiek) a na liečbu infekcií v dutinách. Medzi vhodné prípravky patria injekčné roztoky, roztoky a suspenzie na orálne podanie, gély, infúzie, emulzie, masti alebo kvapky. Na lokálnu terapiu je možné použiť oftalmologické a dermatologické prípravky, s obsahom solí striebra a ďalších solí, ušné kvapky, očné masti, prášky alebo roztoky. U zvierat sa môže absorpcia dosiahnuť podaním vo vhodnej forme s potravou alebo s vodou. U ľudí a zvierat je tiež možná aplikácia vo forme gélov, práškov, púdrov, tabliet, tabliet s riadeným uvoľňova-

ním, premixov, koncentrátov, granulí, peliet, tabliet, ako bolus, toboliek, aerosólov, sprejov, prípravkov na inhaláciu. Zlúčeniny vhodné na použitie podľa vynálezu je možné okrem toho včleniť do ďalších nosných prostriedkov, ako sú napríklad prostriedky z plastických hmôt (plastické prostriedky na topickú liečbu), kolagén alebo kostný cement.

Všeobecne sa ako v humánnej, tak vo veterinárnej medicíne ukázalo byť výhodné podávať na dosiahnutie požadovaných výsledkov účinnú zložku alebo účinné zložky všeobecných vzorcov I a II v celkových množstvách asi 0,05 až asi 600, výhodne 0,5 až 200 mg/kg telesnej hmotnosti každých 24 hodín, prípadne rozdelených do niekoľkých jednotlivých dávok. Jednotlivá dávka obsahuje aktívnu zložku alebo aktívne zložky výhodne v množstve od asi 1 do asi 200, predovšetkým 1 až 60 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže však byť výhodné podávať množstvo odlišné od dávok uvedených vyššie, a to v závislosti od typu pacienta a jeho telesnej hmotnosti, podstate a závažnosti choroby, druhu prípravku a druhu podávania farmaceutickej kompozície a tiež na časovom priebehu podávania alebo intervaloch medzi jednotlivými podaniami.

V niektorých prípadoch teda môže postačovať podávať dávky účinnej zložky menšie, než sú uvedené vyššie, zatiaľ čo v iných prípadoch je potrebné vyššie uvedené dávky účinnej zložky prekročiť. Pracovník v odbore bude iste schopný na základe svojich skúseností určiť v každom jednotlivom prípade optimálnu dávku a spôsob aplikácie účinnej zložky.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podávajú v obvyklých koncentráciách a prípravky na veterinárne použitie sa podávajú s potravou alebo v prípravkoch spracovaných do formy krmiva, alebo s vodou na napájanie zvierat.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Stanovenie účinnosti zlúčenín proti malárii in vivo

Hodnotenie rôznych derivátov zlúčenín sa vykoná modifikovaným testom podľa Petersa. Zlúčeniny sa aplikujú v dávke rovnkej jednej štvrtine stredovej letálnej dávky (LD_{50}). V hodnotenom súbore sa desať myší infikuje *Plasmodium vinckei*, patogénnym činiteľom malárie u myší. Po potvrdení pozitívnej infekcie krvným testom sa štyri z myší ošetrí. Šesť myší zostane neošetrovaných ako kontrolná skupina. Ošetrovanie myší podávaním 1 000 mg/kg/deň monosodnej soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej kyseliny po dobu 3 dní vedie k deštrukcii parazitov v krvi myší. Po jednom dni už nie sú u ošetrovaných myší zisťovaní žijúci paraziti. U myší kontrolnej skupiny usmrtených 5. deň po infekcii bola zistená parazitémia > 80 %. U ošetrovaných myší neboli paraziti zistení ešte 8 týždňov po ukončení liečby. V ďalšom pokuse bola preukázaná účinnosť podávania monosodnej soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej kyseliny v dávke 50 mg/kg/deň myšiam s parazitémiou 80 %. Myši boli zbavené žijúcich parazitov po 1 dni liečby.

Príklad 2

Ochrana pred maláriou v pokuse na infikovaných myšiach

Účinnosť zlúčenín podľa vynálezu proti malárii in vivo sa uskutoční na myších samcoch hmotnosti 20 až 25 g (BALB/c-strain). Jeden deň pred infekciou sa štyrom myšiam peritoneálne podá 50 mg/kg/deň monosodnej soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej kyseliny. Potom sa vykoná infekcia myší *Plasmodium vinckei*. Neošetrované myši sa použijú ako kontrolná skupina. V opísanom pokuse u ošetrovaných myší nebola zistená žiadna infekcia, zatiaľ čo u neošetrovaných myší, usmrtených po 5 dňoch, bola zistená parazitémia 80 %. U ošetrovaných myší neboli parazity zistené ani po 8 týždňoch po infekcii.

Príklad 3

Cytotoxicita proti parazitom malárie in vitro stanovená pomocou IC_{50} podľa Viala a sp. (koncentrácia, pri ktorej sa vitalita parazitov zníži o polovicu)

Pri stanovení hodnoty IC_{50} podľa Viala a sp. sa najprv parazity malárie kultivujú v prítomnosti inhibítorov v 48 hodinovom cykle a po ďalších 24 hodinách sa stanoví počet prežitých parazitov pomocou [3H]-hypoxantínového inzertu.

Uskutočnenie testu

Pripravajú sa postupné riedenia monosodnej soli 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej kyseliny a 20 μ l podiely skoncentrované na 10 sa nanesú na mikrotitračnú platňu. Potom sa do každej jamky vnesie po 180 μ l suspenzie parazitov v kultivačnom médiu. Použijú sa asynchrónne kultúry s parazitémiou asi 0,4 % a hematokritom 2 %. Potom sa mikrotitračné platne inkubujú 48 hodín. Potom sa do každej jamky pridá 30 μ l [3H]-hypoxantínu. Po 24 hodinách inkubácie sa bunky odpracú a zmeria sa rádioaktivita včlenených inzertov. Na obrázku 1 sú znázornené výsledky s použitím kmeňov HB3 a Dd2, u ktorých je známa rezistencia na iné známe antimalarické kompozície. V oboch kmeňoch bola zistená hodnota IC_{50} asi 100 μ g/l. Uvedené kmene vykazujú nasledujúce rezistencie:

Plasmodium falciparum HB3 (Honduras) je rezistentný na pyrimetamín.

Plasmodium falciparum Dd2 (Indo-China) je rezistentný na chlorochín, chinín, pyrimetamín, cykloguanil a sulfadoxín.

Nebola zistená krížová rezistencia s inými antimalarickými prostriedkami.

Príklad 4

Priprava dietylésteru kyseliny 3-brómpropylfosfónovej

Do banky objemu 500 ml sa vnesie 471 g (238 ml, 2,33 mol) 1,3-dibrómpropánu a 77,6 g (81 ml, 0,467 mol) trietylfosfitu a reakčná zmes sa za-

hrieva 30 minút pri 155 - 160 °C. Potom sa oddestiluje 20 ml etylbromidu (teplota varu: 40 °C) za normálneho tlaku v destilačnom zariadení so spätným chladičom. Zahustením roztoku vo vákuu (8 torr ($1,07 \cdot 10^3$ Pa)) sa získa 380 g (191 ml, 1,863 mol) 1,3-dibrómpropánu (produkt v nadbytku). Z tohto produktu je možné od zvyšného žltého oleja oddeliť destiláciou 88,1 g (0,34 mol) vo forme bezfarebnej tekutiny. To zodpovedá výťažku 73 % (Hewitt, Teese, Aust. J. Chem. 1984, 37, 205-10, US Patent 4 206 156).

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

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

Príklad 5

Príprava dietylésteru kyseliny 3-(N-hydroxylamino)propylfosfónovej

Najprv sa k roztoku 55,6 g (0,8 mol) hydrochloridu hydroxylamínu v 100 ml vody za chladenia ľadom pridá po kvapkách 32,0 g (0,8 mol) hydroxidu sodného rozpusteného v 75 ml vody s následným prídavkom 75 ml metanolu a nakoniec 25,5 g (0,089 mol) dietylésteru kyseliny 3-brómpropylfosfónovej. Získa sa tak zakalený roztok. Po 3 hodinách miešania pri teplote 40 - 45 °C sa metanol odstráni v zníženom tlaku, získaný vodný roztok sa nasýti NaHCO_3 (pH=8), pretrepe sa trikrát toluénom, vždy 60 ml podiely (toluénové podiely sa odstraňujú) a potom sa pretrepe chloroformom (1 x 90 ml a potom 2 x 50 ml). Mierne nažltlý chloroformový podiel sa potom vysuší MgSO_4 . Po odfiltrovaní sušiaceho prostriedku sa roztok zahustí v zníženom tlaku. Vo forme skoro bezfarebného oleja sa získa 15,43 g (0,0728 mol) dietylésteru kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej. Toto množstvo zodpovedá výťažku 74,3 % (DE-A-27 33 658).

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

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

Príklad 6

Príprava kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej

12,9 g (0,0608 mol) dietylésteru kyseliny 3-(N-hydroxylamino)-propylfosfónovej a 130 ml koncentrovanej HCl sa spoločne zahrieva 6 hodín pri teplote spätného toku (olejový kúpeľ s teplotou 150 °C). Vzniknutý oranžovo/žltý roztok sa zahustí v zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa vloží do 30 ml vody, mieša sa s aktívnym uhlím v množstve 3 čajových lyžičiek, aktívne uhlie sa potom odfiltruje a bezfarebný roztok sa potom zahustí do sucha pomocou vákuovej membránovej vývevy. Po vložení do 30 ml vody sa upraví pH na 4,0 až 4,5 pomocou asi 4,7 g (0,056 mol) NaHCO_3 (od pH=1,5 sa zráža produkt). Filtráciou a pomocou odsávania sa získa 5,83 g kyseliny 3-(hydroxyamino)-propylfosfónovej vo forme bieleho pevného produktu (teplota topenia: 160 °C, pri rozklade). Toto množstvo predstavuje 61,8% výťažok. (DE-A-27 33 658, Öhler Synthesis 1995, 539-543).

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

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

Príklad 7

Príprava dietylésteru kyseliny 3-(N-formylhydroxyamino)-propylfosfónovej

1,38 g (0,030 mol) kyseliny mravčej sa pridá po kvapkách pri teplote miestnosti k 2,04 g (0,020 mol) anhydridu kyseliny octovej a mieša sa pri uvedenej teplote. Tento roztok sa pridá za chladenia ľadom k 2,8 g (0,013 mol) dietylésteru 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej kyseliny rozpustenej v chlo-

roforme. Potom sa reakčná zmes mieša 30 minút pri teplote 0 - 5 °C a potom 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Zahustením za zníženého tlaku sa získa olejový zvyšok, ktorý sa vyjme do 15 ml metanolu a 5 ml vody, hodnota pH sa upraví na 8 pomocou 2 N NaOH a reakčná zmes sa mieša ďalšej 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa metanol odstráni pri zníženom tlaku a hodnota pH získaného vodného roztoku sa upraví na 5 koncentrovanou HCl. Žltý roztok sa extrahuje chloroformom (1 x 30 ml a 2 x 10 ml) a CHCl_3 fáza sa vysuší MgSO_4 . Po zahutnení roztoku pomocou membránovej vákuovej vývevy sa získajú 3 g žltého oleja. Po odstránení prchavých zložiek pomocou membránovej vákuovej vývevy sa získa chromatografiou na 60 g silikágelu pomocou chloroformu : metanolu v pomere 25 : 1 2,65 g produktu vo forme žltého oleja (DE-A-27 33 658).

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

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

Príklad 8

Príprava dietylésteru kyseliny 3-(N-acetylhydroxyamino)-propylfosfónovej

2,8 g (0,013 mol) dietylésteru kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej sa pridá po kvapkách za chladenia ľadom k 2,65 g (0,026 mol) anhydridu kyseliny octovej. Potom sa reakčná zmes mieša 30 minút pri teplote 0 - 5 °C a potom 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Zahustením za zníženého tlaku sa získa žltý olejový zvyšok, ktorý sa vyjme do 15 ml metanolu a 5 ml vody, hodnota pH sa upraví na 8 pomocou 2 N NaOH a reakčná zmes sa mieša ďalšej 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa metanol odstráni za zníženého tlaku a hodnota pH získaného vodného roztoku sa upraví na 5 koncentrovanou HCl. Žltý roztok sa potom extrahuje opakovane metylénchloridom (1 x 30 ml a 2 x 10 ml) a spojené CH_2Cl_2 fázy sa vysušia MgSO_4 a rozpúšťadlo sa odstráni za

zníženého tlaku. 3,7 g získaného oleja sa zbaví zvyšných prchavých látok membránovou vákuovou vývevou. Získa sa tak 2,78 g žltého oleja.

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

Príklad 9

Príprava monosodnej soli kyseliny 3-(N-formylhydroxyamino)-propylfosfónovej

Ku 4 ml acetamidu sa pri 0 - 5 °C pridajú po kvapkách 2 ml kyseliny mravčej. Tento roztok sa mieša 10 minút pri vyššie uvedenej teplote a potom ďalších 15 minút pri teplote miestnosti, potom sa roztok opäť ochladí na 0 °C a pridá sa k nemu po kvapkách pri 0 - 5 °C 3,28 g (0,021 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej kyseliny rozpustenej v 6 ml kyseliny mravčej. Potom sa reakčná zmes mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom sa roztok zahustí na rotačnej odparke za sníženého tlaku, získaný olej sa rozpustí v 50 ml metanolu, roztok sa zahreje na 60 °C a zmieša sa s 10 ml etanolu. Tým dôjde k oddeleniu oleja, ktorý sa oddelí dekantáciou. Aby sa z metanolickeho roztoku vyzrážali biele kryštály, zmieša sa s ďalšími 50 ml etanolu, zmes sa zahreje na teplotu varu a biely zvyšok sa odfiltruje. Zvyšok sa potom vyjme do 80 ml metanolu a 100 ml etanolu za miešania. Táto zmes sa potom mieša cez noc pri teplote miestnosti. Pevný produkt sa potom odfiltruje. (DE-A-27 33 658).

Príklad 10

Príprava monosodnej soli kyseliny 3-(N-acetylhydroxyamino)-propylfosfónovej

Suspenzia 3,8 g (0,02 mol) kyseliny 3-(N-hydroxyamino)-propylfosfónovej sa vnesie po kvapkách pri teplote miestnosti do 20 ml vody a 4,51 g (0,044 mol) anhydridu kyseliny octovej. Potom sa roztok mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti, hodnota pH sa potom upraví na 2,5 pomocou 0,2 N NaOH,

roztok sa zahustí pomocou membránovej vákuovej vývevy, vyjme sa do dvoch 40 ml podielov vody, potom sa voda opäť odstráni zahustením, olej sa premyje dvoma 30 ml podielmi éteru a hodnota pH sa upraví pomocou 1,6 g NaHCO_3 na 6,5. Po odstránení prchavých podielov vo vákuu sa pridá 20 ml butanolu na odstránenie zvyškovej vody a rozpúšťadla sa opäť odstránia za zníženého tlaku. Olej sa dvakrát povarí s izopropanolom, izopropanolová fáza sa odstráni a zvyšný sklovitý zvyšok sa upráškuje pomocou špachtle a získa sa tak žltý pevný produkt (5,65 g). Na uskutočnenie rekryštalizácie sa produkt vyjme do malého množstva metanolu, nerozpustené podiely sa odfiltrujú a k filtrátu sa po kvapkách pridá acetón. Prvou filtráciou sa získa 1 g produktu s teplotou topenia 175°C . Aby sa produkt prečistil, rekryštalizácia opísaná vyššie sa opakuje. (DE-A-27 33 658).

Príklad 11

Príprava antiparaziticky účinných prípravkov

Príprava injekcií:

1) Potrebné množstvo sterilného antiparazitického prostriedku, monosodnej soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej sa rozplní do fľaštičiek alebo do ampúl tak, aby jedna fľaštička obsahovala 500 mg účinnej zložky. Potom sa fľaštičky hermeticky uzavru na zamedzenie kontaminácie baktériami. Do jednotlivkej fľaštičky sa potom pridajú 2 ml sterilnej vody a prípravok je tak pripravený na podávanie.

V podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný v bode (1), sa pripravujú ďalšie nižšie uvedené antiparazitické prostriedky:

2) ako účinná zložka injekcií sa použije 250 mg monosodnej soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej.

3) ako účinná zložka injekcií sa použije 250 mg monosodnej soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylfosfónovej.

4) ako účinná zložka injekcií sa použije 500 mg monosodnej soli kyseliny 3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylfosfónovej.

5) ako účinná zložka injekcií sa použije 250 mg monosodnej soli kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylfosfónovej.

Príprava tabliet:

Vhodná zmes na prípravu tabliet má nasledujúce zloženie:

monosodná soľ kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej	200 mg
manitol	400 mg
škrob	50 mg
stearan horečnatý	10 mg

Príprava toboliiek

monosodná soľ kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej	300 mg
stearan horečnatý	15 mg

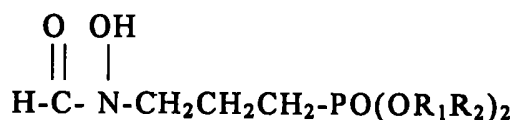
Uvedené zložky sa zmiešajú a rozplnia do tvrdých želatínových toboliiek obvyklým spôsobom.

Príprava olejovej suspenzie:

monosodná soľ kyseliny 3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej	200 mg
Lanette-Wax®	50 mg
mäkký parafín	100 mg
briliantová modrá FCF	25 mg

Vyššie uvedené zložky sa zmiešajú s tekutým parafínom na celkovú hmotnosť 3 g a získa sa tak infúzny prípravok.

Príklady spôsobov prípravy zlúčenín nasledujúcich vzorcov:



kde pre $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ znamená zlúčeninu **12**

kde pre $\text{R}_1=\text{H}$ alebo Na^+ a $\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ znamená zlúčeninu **13**

kde pre $\text{R}_1=\text{H}$ alebo Na^+ a $\text{R}_2=\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ znamená zlúčeninu **14**

Príklad 12

Dioktadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej (12)

1 ekvivalent fosmidomycínu (FR-31564) a 6 ekvivalentov kyseliny tris(oktadecyl)-ortomravčej sa zahrievajú 2 hodiny za miešania pri zníženom tlaku a za teploty spätného toku 2 hodiny. Potom sa metanol a oktadecylester kyseliny mravčej odparia, tiež za zníženého tlaku, pričom teplota sa musí udržiavať pod rozkladnou teplotou produktu. Ďalšie sekundárne prchavé produkty sa odstránia pomocou olejovej vákuovej vývevy a získa sa tak vo forme vis-

kózneho oleja zlúčenina 12. (Podrobný postup uskutočnenia vid': D.A. Nicholson, W.A.Cilley, O.T.Quimby, J.Org.Chem.1970, 35, 3149-50).

Monoestery je možné pripraviť ako z fosfidomycínu, tak z dioktadecylesteru 12.

Príklad 13

Monooktadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej (13)

Prvý návrh uskutočnenia:

0,21 mmol fosmidomycínu (kyseliny fosfónovej) a 0,2 mmol oktadecanolu sa rozpustí v 1 - 2 ml suchého pyridínu a potom sa k získanému roztoku pridá po kvapkách 0,67 mmol trichlóracetónitrilu. Reakčná zmes sa potom zahrieva 16 hodín pri 80 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa potom vyjme do vody (nerozpustené častice sa odfiltrujú membránovou filtráciou), roztok sa opäť zahustí za zníženého tlaku a produkt sa spracuje chromatografiou na silikagely s použitím etylacetátu, etanolu a vody ako elučného prostriedku. Zlúčenina 13 sa v tomto prípade získa vo forme viskózneho, gumovitého až sklovitého produktu. (Podrobný postup vid': G.B.Brookes, D,Edwards, J.D.I.Hatto, T.C.Smale, R.Southgate, Tetrahedron 1995, 51, 7999-814).

Druhý návrh uskutočnenia:

0,2 mmol diesteru, dioktadecylesteru kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej 13, sa rozpustí v etanole a pridá sa k 1 ekvivalentu KOH (v etanolickej roztoku) a reakčná zmes sa varí 10 hodín pri teplote spätného toku. Zavedením CO₂ sa vyzrážajú draselné soli a odstránia sa odfiltrovaním. Filtrát sa zahustí do sucha, získaný olej sa vysuší P₂O₅, premyje sa petro-

léterom a produkt sa nakoniec získa rekryštalizáciou z absolútneho alkoholu po prídavku izopropanolu.

(Podrobnejšie uskutočnenie vid': V.Jagodic, Chem.Ber. 1960,93, 2308-13).

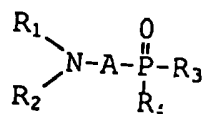
Príklad 14

Monohehexadecylester kyseliny 3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylfosfónovej (14)

Zlúčenina 14 sa pripraví rovnakým spôsobom ako zlúčenina 13

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie organofosforových zlúčenín všeobecného vzorca I



(I)

kde R_1 a R_2 sú rovnaké alebo rôzne a sú vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogén, OX_1 , a OX_2 ,

kde X_1 a X_2 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxylalkyl, substituovaný a nesubstituovaný alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál,

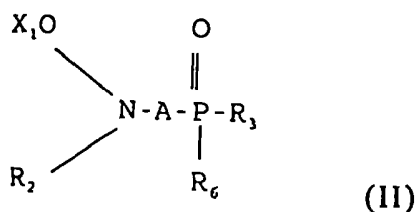
A znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej alkylén, alkenylén a hydroxyalkylén,

R_3 a R_4 nezávisle znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl,

substituovaný a nesubstituovaný acyl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C₁₋₂₆-alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C₁₋₂₆-alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, halogén, OX₃ a OX₄,

kde X₃ a X₄ znamenajú skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný a nesubstituovaný C₁₋₂₆-alkyl, substituovaný a nesubstituovaný hydroxy-C₁₋₂₆-alkyl, substituovaný a nesubstituovaný aryl, substituovaný a nesubstituovaný aralkyl, substituovaný a nesubstituovaný C₁₋₂₆-alkenyl, substituovaný a nesubstituovaný C₁₋₂₆-alkinyl, substituovaný a nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný a nesubstituovaný heterocyklický radikál, silyl, kation organickej alebo anorganickej bázy, predovšetkým kov prvej, druhej alebo tretej hlavnej skupiny periodickej sústavy prvkov, amónium, substituované amónne zlúčeniny a amónne zlúčeniny odvodené od etyléndiamínu alebo od aminokyselín, a ich farmaceuticky prijateľných solí, esterov a solí esterov na prípravu farmaceutickej kompozície na terapeutickú alebo profylaktickú liečbu infekcií ľudí a zvierat vyvolaných parazitmi, hubami a vírusmi.

2. Použitie zlúčenín podľa nároku 1, vyznačujúce sa tým, že organofosforové zlúčeniny majú všeobecný vzorec II



kde

- X_1 znamená skupinu vybranú zo skupiny zahrnujúcej vodík, substituovaný alebo nesubstituovaný acyl, substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný aryl, substituovaný alebo nesubstituovaný aralkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný cykloalkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný heterocyklický radikál.
3. Použitie zlúčenín podľa nároku 2, **vyznačujúce sa tým, že R_2 znamená acylovú skupinu, výhodne alkanoylovú skupinu, a mimoriadne výhodne formylovú alebo acetylovú skupinu.**
 4. Použitie zlúčenín podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde R_3 a R_4 znamenajú skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, metyl, etyl, alebo R_4 znamená OX_4 , kde X_4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, sodík, draslík, metyl a etyl.
 5. Použitie zlúčenín podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúce sa tým, že v uvedených zlúčeninách skupina A medzi atómom fosforu a atómom dusíka je tvorená reťazcom s tromi atómami uhlíka, výhodne propylénovým, propenylénovým alebo hydroxypropylénovým reťazcom.**
 6. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúce sa tým, že v uvedených zlúčeninách R_4 znamená OX_4 a X_4 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, amónium a kovy prvej a druhej hlavnej skupiny periodického systému, výhodne sodík, draslík, vápnik alebo horčík, amónne zlúčeniny odvodené od etyléndiamínu alebo od aminokyselín, výhodne etanolamín, etyléndiamín, N,N-dibenzyletyléndiamín a arginín.**

7. Použitie zlúčenín podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov na liečbu infekcií vyvolaných vírusmi z rodu vírusov parvoviridae, predovšetkým parvovírusmi, dependovírusmi, densovírusmi, vírusmi rodu adenoviridae, predovšetkým adenovírusmi, mastadenovírusmi, aviadenovírusmi, vírusmi rodu papovaviridae, predovšetkým papovavírusmi, výhodnejšie papilomavírusmi (takzvanými vírusmi bradavíc), polyomavírusmi, predovšetkým JC vírusmi, BK vírusmi a miopapovavírusmi, vírusmi rodu herpesviridae, predovšetkým vírusmi herpes simplex, varicella-zostervírusmi, ľudským cytomegalovírusom, vírusmi Epstein-Barrovej, ľudským herpes vírusom 6, ľudským herpes vírusom 7, ľudským herpes vírusom 8, vírusmi rodu poxviridae, predovšetkým poxvirusmi, ortopox vírusom, parapox vírusom, molluscum contagiosum vírusom, avipoxvirusmi, capripoxvirusmi, leporipoxvirusmi, primárnymi hepatotropnými vírusmi, predovšetkým vírusmi hepatitídy ako sú vírusy hepatitídy A, vírusy hepatitídy B, vírusy hepatitídy C, vírusy hepatitídy D, vírusy hepatitídy E, vírusy hepatitídy F, vírusy hepatitídy G, hepadnavírusmi, predovšetkým všetkými hepatitídovými vírusmi, ako je vírus hepatitídy B, vírusy hepatitídy D, vírusy skupiny picornaviridae, predovšetkým pikornavírusmi, všetkými enterovírusmi, všetkými poliovírusmi, všetkými Cocksackie vírusmi, všetkými echovírusmi, všetkými rinovírusmi, vírusom hepatitídy A, aftovírusmi, vírusmi rodu calciviridae, predovšetkým vírusmi hepatitídy E, vírusmi rodu reoviridae, predovšetkým reovírusmi, orbivirusmi, rotavírusmi, vírusmi rodu togaviridae, predovšetkým togavírusmi, alfavirusmi, rubivirusmi, pestivirusmi, rubeolla vírusom, vírusmi rodu flaviviridae, predovšetkým flavivirusmi, ESME vírusom, vírusom hepatitídy C, vírusmi rodu orthomyxoviridae, predovšetkým chrípkovými vírusmi, vírusmi rodu paramyxoviridae, predovšetkým paramyxovírusmi, morbilli vírusom, pneumovírusom, vírusom osýpiek a mumsu, vírusmi skupiny rhabdoviridae, predovšetkým rhabdovírusmi, rabies vírusom, lyssavirusom, viscula stomatitis vírusom, vírusmi skupiny coronaviridae, predovšetkým coronavírusmi, vírusmi rodu Bunyaviridae, predovšetkým bunyavirusmi, nairo vírusom, phlebovirusom, uuku vírusom, hantavirusom, hantaan víru-

som, vírusmi rodu arenaviridae, predovšetkým arenavírusmi, vírusom lymfocytárnej choriomeningitídy, vírusmi rodu retroviridae, predovšetkým retrovírusmi, všetkými HTLV, vírusom ľudskej T-lymfocytárnej leukémie, onkovírusmi, spumavírusmi, lentivírusmi a všetkými HI vírusmi, výrusmi rodu filoviridae, predovšetkým vírusmi Marburg a Ebola, pomalými vírusmi, onkovírusmi a vírusmi leukémie.

8. Použitie podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov na prevenciu a liečbu infekcií vyvolaných jednobunkovými parazitmi, predovšetkým patogénnymi pôvodcami malárie, spavej choroby, Chagasovej choroby, toxoplazmózy, amébovej dyzentérie, leismaniózy, trichomoniázy, pneumocystózy, balantidiózy, cryptosporidiasis, sarkocystosis, acanthamebiasis, naegleriasis, kokcidiózy, giardiózy a lambliózy.
9. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 8, **vyznačujúce sa tým, že sa použije farmaceutický prípravok obsahujúci ako účinnú zložku najmenej jednu organofosforovú zlúčeninu a farmaceuticky prijateľný nosič.**
10. Použitie podľa nároku 9, **vyznačujúce sa tým, že použitý farmaceutický prípravok obsahuje najmenej jednu ďalšiu farmaceuticky aktívnu zložku, predovšetkým sulfónamid, sulfadoxín, artemizín, atovaquón, chinín, chlorochín, hydroxychlorochín, meflochín, halofantrín, pyrimetamín, armezín, tetracyklíny, doxycyklín, proguanil, metronidazol, praziquantel, niklozamid, mebendazol, pyrantel, tiabendazol, dietylkarbamazín, piperazín, pyrivinum, metrifonát, oxamnichín, bitionol a suramín.**
11. Použitie podľa nároku 10, **vyznačujúce sa tým, že zahrnuje použitie jednej alebo viac zložiek zo skupiny zahrnujúcej**

benzylpenicilín (Penicilín G), fenoxypenicilíny, isoxazolylopenicilíny, aminopenicilíny, ampicilín, amoxicilín, bacampicilín, karboxypenicilín, tikarcilín, temocilín, acylaminopenicilíny, azlocilín, mezlocilín, piperacilín, apalcilín, mecilinam, cefalosporíny cefazolínovej skupiny, cefuroxímové skupiny, cefoxitínové skupiny, cefoxitín, cefotetán, cefmetazol, latamoxef, flomoxef, cefotaxímová skupina, cefozidím, ceftazidímové skupiny, ceftazidím, cefpirom, cefepim a ďalšie cefalosporíny, cefsulodín, cefaperazón, orálne cefalosporíny cefalexínovej skupiny, laracarbef, cefprozil, nové orálne cefalosporíny s rozšíreným spektrom, cefixím, cefpodoxím proxetil, cefuroxím axetil, cefetamet, cefotiam hexetil, cefdinir, ceftibutén, iné β -laktámové antibiotiká, karbapenóm, imipenem/cilastatín, meropenem, biapenem, aztreonam, inhibítory β -laktamázy, kyselinu klavulánovú/amoxicilín, kyselinu klavulánovú/tikarcilín, sulbaktam/ampicilín, tazobaktam/piperacilín, tetracyklíny, oxytetracyklín, rolitetracyklín, doxycyklín, minocyklín, chlórarnfenikol, aminoglykozidy, gentamycín, tobramycín, netilmycín, amikacín, spektinomycín, makrolidy, erythromycín, klarithromycín, roxithromycín, azithromycín, dirithromycín, spiramycín, josamycín, linkozamidy, klindamycín, kyselina fusidová, glykopeptidové antibiotiká, vankomycín, tekoplanín, pristnamycínové deriváty, fosfomycín, antimikrobiálne pôsobiace antagonisty kyseliny listovej, sulfónamidy, ko-trimoxazol, trimetoprim, ďalšie kombinácie diaminopyrimidín-sulfónamid, nitrofurány, nitrofurantoin, nitrofurazón, inhibítory gyrasy (chinolóny), norfloxacin, ciprofloxacín, ofloxacin, sparfloxacin, enoxacin, fleroxacin, pefloxacin, lomefloxacín, Bay Y3118, nitroimidazoly, antimykobakteriálne prostriedky, izoniazid, rifampicín, rifabutín, ethambutol, pyrazinamid, streptomycín, kapreomycín, protionamid, terizidón, dapsón, klofazimín, lokálne antibiotiká, bacitracín, tyrothricín, polymyxíny, neomycín, kanamycín, paromycín, mupirocín, antivírusové prostriedky, acyklovir, ganciklovir, azidotymidín, didanozín, zalcitabín, tiacytidín, stavudín, ribavirín, idoxuridín, trifluridín, foskarnet, amantadín, interferóny, tibolové deriváty, inhibítory proteínázy, fungicídne prostriedky, polyény, amfotericín B, nystatín, natamycín, azoly, azoly pre septickú liečbu, mikonazol, ketokonazol, itrako-

nazol, flukonazol, UK-109.496, azoly na lokálne použitie, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, oxikonazol, bifonazol, flucytozín, griseofulvín, cyklopiroxolamín, tolnaftát, naftifín, terbinafín, amorolfín, antrachinóny, kyselínu betulínovú, semiantrachinóny, xantóny, naftochinóny, arylaminoalkoholy, chinín, chinidíny, meflochin, halofantrín, chlorochín, amodiachín, akridín, benzonafthyridín, mepakrín, pyronaridín, dapsón, sulfónamid, sulfadoxín, sulfalén, trimetoprim, proguanil, chlórproguanil, diaminopyrimidín, pyrimetamín, primachín, aminochinolóny, WR 238,605, tetracyklín, doxycyklín, klindamycín, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, artemizinin, dihydroartemizinin, 10b arteméter, arteéter, artesunát, atovaquón, suramín, melarsoprol, nifurtimox, sodnú soľ stiboglukonátu, pentamidín, amfotericín B, metronidazol, kliočinol, mebendazol, niklozamid, praziquantel, pyrantel, tiabendazol, dietylkarbamizín, ivermektín, bitionol, oxamnichín, metrifonát, piperazín, embonát.

1/1

