

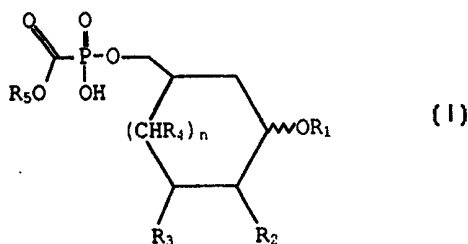
PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/30625 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juni 2000 (02.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08965 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. November 1999 (20.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 54 402.2 25. November 1998 (25.11.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE). (74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

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

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



(57) Abstract

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

(57) Zusammenfassung

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

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

Verwendung von Phosphonoameisensäurederivaten zur Behandlung von Infektionen

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

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

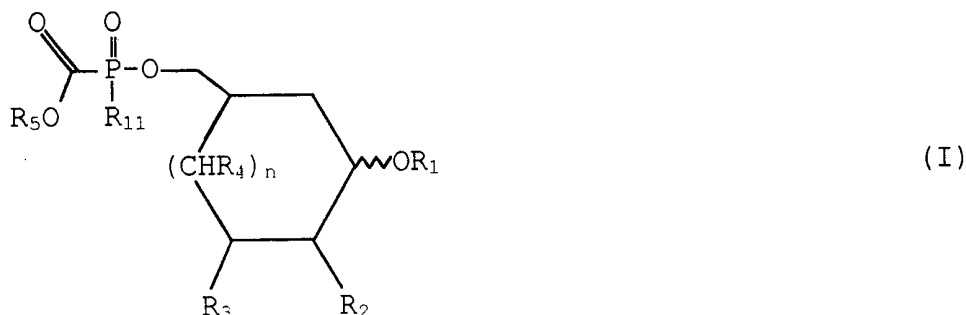
Insbesondere ist die antivirale Wirkung von Phosphonoameisensäurederivaten sowie ihre Herstellung in WO 98/16537 und WO/25938 beschrieben worden.

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

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

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

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



in der die gezackte Linie eine Bindung wiedergibt, die entweder α - oder β -Konfiguration hat, n 0 oder 1 ist,

in der R_{11} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-26} -Alkylresten, C_{2-26} -Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-26} -Alkinyresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{1-26} -Acylresten, Ar- C_{0-26} -alkylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{0-26} -alkylresten, C_{3-8} -Heterocycloalkyl- C_{0-26} -alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, Halogen und OX_{11} besteht, wobei alle vorgenannten Reste mit C_{1-9} -Alkyl-, C_{1-9} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können,

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

in der R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-24} -Alkylresten, C_{2-24} -Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-24} -Alkinyresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{3-8} -Cycloalkylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-24} -alkylresten und C_{1-12} -Alkoxy- C_{1-12} -alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit C_{1-9} -Alkyl-, C_{1-9} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können,

in der R_2 , R_3 und R_4 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Acetyl-amino-, Azido- und XR_6 -Gruppen besteht, wobei X O oder S ist und R_6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffrest, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkylresten und C_{2-4} -Alkenylresten besteht, wobei sowohl die C_{1-4} -

Alkylreste als auch die C_{2-4} -Alkenylreste wahlweise mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, oder

R_2 , R_3 und R_4 zusammen mit der jeweiligen geminalen Wasserstoffgruppe für eine Oxogruppe stehen,

R_5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff C_{1-24} -Alkylresten, C_{3-8} -Cycloalkylgruppen, $Ar-(C_{0-24}-alkyl)$ resten, C_{3-8} -Heterocycloalkyl- C_{0-24} -alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, Halogen besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen, C_{1-4} -Alkylgruppen, C_{1-4} -Alkoxygruppen, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylgruppen und C_{2-5} -Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sein können oder 1-6 Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten können, wobei, wenn R_5 eine $Ar-(C_{1-24}-alkyl)$ gruppe ist, zwei benachbarte Alkylreste oder Alkoxyreste auch einen 5-6-atomigen-zyklischen Ring bilden können, oder

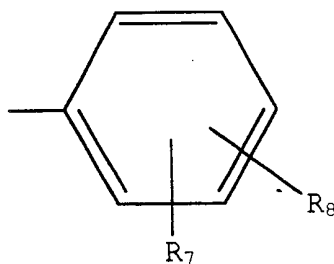
R_5 aus der Gruppe, die aus $R_9COOCHR_{10}$ - und $R_9OCOOCHR_{10}$ - besteht, ausgewählt ist wobei R_9 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus C_{1-6} -Alkylresten, C_{2-6} -Alkenylresten, C_{2-6} -Alkynylresten, C_{3-8} -Cycloalkylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkylresten und C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und

R_{10} ein verzweigter oder unverzweigter C_{1-4} -Alkylrest ist,

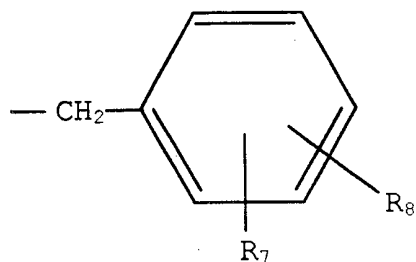
und wobei die Konfigurationen der Substituenten R_2 , R_3 , R_4 und $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - in I unabhängig aus D-Glucos, L-Glucos, D-Galactos, L-Galactos, D-Mannos, L-Mannos, D-Talos, L-Talos, D-Allos, L-Allos, D-Altros, L-Altros, D-Gulons, L-Gulons, D-Idos oder L-Idos sind, wenn n 1 ist oder die Konfigurationen der Substituenten R_2 , R_3 und $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - in I unabhängig D-Ribos, L-Ribos, D-Arabinos, L-Arabinos, D-Xylos, L-Xylos, D-Lyxos oder L-Lyxos sind, wenn n 0 ist.

Bevorzugt ist die Konfiguration der glykosidischen Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen α .

Bevorzugt ist ferner, daß R_5 ein Phenylrest der Formel II oder III ist,



(II)



(III)

wobei R_7 und R_8 gleich oder verschieden sind und an zwei beliebigen Positionen an den Phenylring gebunden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, C_{1-4} -Alkylresten, C_{1-4} -Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-resten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-oxyresten, C_{2-5} -Alkoxycarbonyl-resten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder

R_7 und R_8 zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen gebunden ist, z.B. die 2,3-Positionen oder die 3,4-Positionen des Phenylrings, oder

R_7 und R_8 zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethylidendioxyrest, 1,1-Ethenyldioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest, die an die 2,3- oder 3,4-Positionen des Phenylrings gebunden sind, bilden.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind außerdem jene, in denen R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{9-24} -Alkylresten, C_{9-24} -Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen enthalten, C_{9-24} -Alkinylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{6-24} -Alkylresten und C_{1-12} -Alkoxy- C_{8-12} -Alkylresten besteht, die jeweils wahlweise verzweigt oder unverzweigt sein können und mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxoresten substituiert sein können.

Insbesondere ist die Verwendung jener Verbindungen bevorzugt, in denen R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem *n*-Tetradecylrest, *n*-Octadecylrest, einem *trans*-9-Octadecen-1-ylrest und einem *cis*-9-Octadecen-1-ylrest besteht. Bevorzugt sind R_2 , R_3 , R_4 jeweils eine Hydroxygruppe. Bevorzugt ist R_5 ein Wasserstoff. Außerdem ist *n* bevorzugt 1 und die Konfiguration der Substituenten R_2 , R_3 , R_4 und $\text{R}_5\text{OOCPO}(\text{OH})\text{OCH}_2\text{—D-Gluc}$.

Bevorzugt steht R_{11} für OX_{11} mit $\text{X}_{11} = \text{Wasserstoff}$.

Geeignete Beispiele für die Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.); Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.); Alkylthioalkanoyl (z.B. Me-

thylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.); Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.); Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.); Alkylcarbamoyle (z.B. Methylcarbamoyle etc.); (N-Alkyl)-thiocarbamoyle (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyle etc.); Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.); Oxalo; Alkoxyalyl (z.B. Methoxyalyl, Ethoxyalyl, Propoxyalyl etc.).

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

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.); Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.); Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.); Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.); Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.); Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.); Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.); Aryloxy-carbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl etc.); Aralkoxy-carbonyl (z.B. Benzyloxy-carbonyl etc.); Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.); Arylgyoxyloyle (z.B. Phenylgyoxyloyle etc.).

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

Arylthiocarbamoyle (z.B. Phenylthiocarbamoyle etc.);
Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

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

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

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

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

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

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

Ein Herstellungsverfahren für diese Verbindungen ist in der WO 98/16537 ausführlich beschrieben.

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

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

Sie sind daher insbesondere als Malariaphylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit

sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicida, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori. Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antitymktischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolympenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acyalaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuro-

xim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxylxin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Flucanazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthylidin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunate, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonate.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin,

Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Dihydrilcarbazin, Piperazin, Pyrvinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

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

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

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

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

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

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

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

Beispiel

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

Dinatrium- <i>n</i> -octadecyl- α -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 1
Dinatrium- <i>cis</i> -9-octadecen-1-yl- α -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 2
Dinatrium- <i>trans</i> -9-octadecen-1-yl- α -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 3
Dinatrium- <i>n</i> -tetradecyl- α -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 4
Dinatrium- <i>n</i> -tetradecyl- β -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 5
Dinatrium- <i>n</i> -dodecyl- α -D-glycopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 6
Dinatrium- <i>n</i> -eicosyl- β -D-galactopyranosid-6-ylcarboxyphosphonat	Substanz 7

Die Antimalaria-Wirksamkeit der Substanzen 1 bis 7 wurde an Mäusen, die mit dem murinen Malariaerreger Plasmodium Vinckeï infiziert waren, getestet. Der Test wurde nach einem modifizierten Protokoll nach Peters durchgeführt [W. Peters, Malaria, J.P. Kreier, Ed., Academic Press, New York 1980, Vol. 1, Seiten 160-161]. Dazu wurden Mäuse am Tag 0 mit je 10^7 infizierten Erythrozyten durch intraperitoneale (i.p.) Injektion infiziert. Am Tag 1 wurde die erfolgreiche Infektion durch Giemsa-gefärbte Blutaussstriche bestätigt. Die Behandlung erfolgte an den Tagen 1 bis 4 zweimal täglich durch i.p. Injektion der Substanzen in verschiedenen Dosen. Pro Dosis wurden 3 bis 4 Mäuse behandelt. Am Tag 5 wurde die Parasitämie der behandelten Mäuse und unbehandelter Kontrolltiere durch Blutaussstriche bestimmt. Es wurde die prozentuale Abnahme der Parasitämie der behandelten Tiere bezogen auf die Kontrolltiere berechnet. Aus diesen Daten wurde die Konzentration der Droge extrapoliert, bei der die Parasitämie auf 50 % sinkt (ED50).

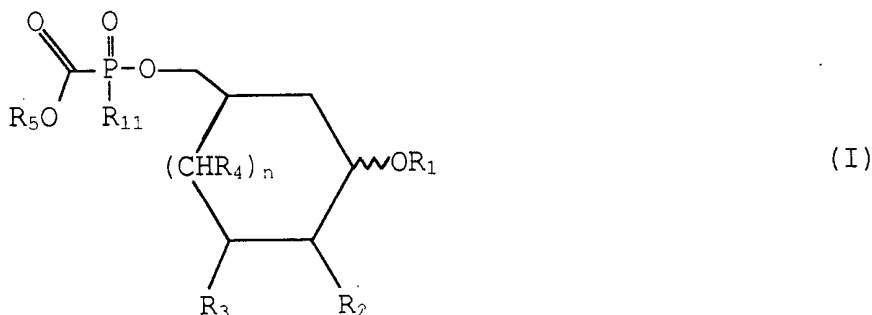
Die Ergebnisse, d.h. die ED50-Werte, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle

Substanz Nr.	ED50/(mg/kg)
1	240
2	320
3	570
4	180
5	280
6	370
7	420

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel I



in der die gezackte Linie eine Bindung wiedergibt, die entweder α - oder β -Konfiguration hat,

in der n 0 oder 1 ist,

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

in der R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-24} -Alkylresten, C_{2-24} -Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{2-24} -Alkynylresten mit 1 bis 6 Dreifachbindungen, C_{3-8} -Cycloalkylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-24} -alkylresten und C_{1-12} -Alkoxy- C_{1-12} -alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit C_1 -

$_9$ -Alkyl-, C_{1-9} -Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können,

in der R_2 , R_3 und R_4 jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Acetylamino-, Azido- und XR_6 -Gruppen besteht, wobei X O oder S ist und R_6 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffrest, verzweigten oder unverzweigten C_{1-4} -Alkylresten und C_{2-4} -Alkenylresten besteht, wobei sowohl die C_{1-4} -Alkylreste als auch der C_{2-4} -Alkenylreste wahlweise mit Wasserstoff-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, oder

R_2 , R_3 und R_4 zusammen mit der jeweiligen geminalen Wasserstoffgruppe für eine Oxogruppe stehen,

R_5 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, C_{1-24} -Alkylresten, C_{3-8} -Cycloalkylresten, Ar-(C_{0-24} -alkyl) resten, C_{3-8} -Heterocycloalkyl- C_{0-24} -alkylresten mit ein oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelatomen, Halogen besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen-, Oxogruppen, C_{1-4} -Alkylgruppen, C_{1-4} -Alkoxygruppen, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyrylgruppen und C_{2-5} -Alkoxycarbonylgruppen substituiert sein können oder 1-6 Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten können, wobei wenn R_5 eine Ar-(C_{1-24} -alkyl)gruppe ist, zwei benachbarte Alkylreste oder Alkoxyreste auch einen 5-6-atomigen zyklischen Ring bilden können, oder

R_5 aus der Gruppe, die aus $R_9COOCHR_{10}$ - und $R_9OCOCHR_{10}$ - besteht, ausgewählt ist, wobei R_9 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{1-6} -Alkylresten, C_{2-6} -Alkenylresten, C_{2-6} -Alkynylresten, C_{3-8} -Cycloalkylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkylresten und C_{1-6} -Alkoxy- C_{1-6} -alkylresten besteht, wobei alle Reste verzweigt oder unverzweigt sein können und wahlweise mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- oder Oxogruppen substituiert sein können, und

R_{10} ein verzweigter oder unverzweigter C_{1-4} -Alkylrest ist,

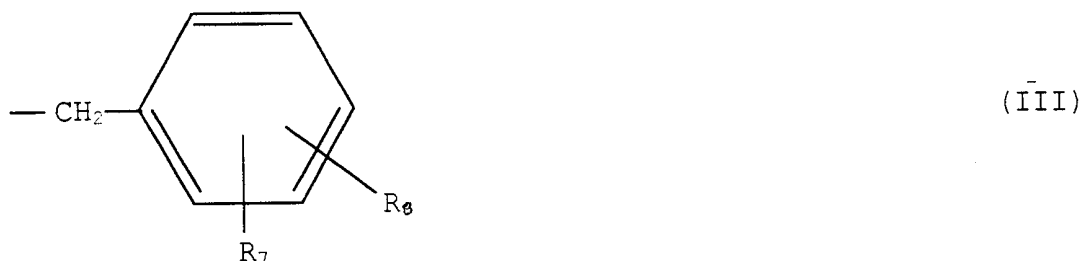
und in der die Konfigurationen der Substituenten R_2 , R_3 , R_4 und $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - in I unabhängig aus D-Glucos-, L-Glucos-, D-Galactos-, L-Galactos-, D-Mannos-, L-Mannos-, D-Talos-, L-Talos-, D-Allos-, L-Allos-, D-Altros-, L-Altros-, D-Gulons-, L-Gulons-, D-Idos- oder L-Idos- sind, wenn n 1 ist oder

die Konfigurationen der Substituenten R_2 , R_3 und $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - in I unabhängig D-Ribos-, L-Ribos-, D-Arabinos-, L-Arabinos-, D-Xylos-, L-Xylos-, D-Lyxos- oder L-Lyxos- sind, wenn n 0 ist,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester sowie ihre optischen Isomere

zur Herstellung eines Arzneimittels für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 ein Phenylrest der Formel II oder III ist,



wobei R_7 und R_8 gleich oder verschieden sind und an zwei beliebigen Positionen an den Phenylring gebunden sind und jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff-, Halogen-, C_{1-4} -Alkylresten, C_{1-4} -Alkoxyresten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-resten, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-oxyresten, C_{2-5} -Alkoxy-carbonyl-resten besteht, die alle verzweigt oder unverzweigt sein können, oder R_7 und R_8 zusammen eine unverzweigte gesättigte Alkylenkette mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bilden, die an benachbarte Positionen gebunden ist, z.B. die 2,3-Positionen oder die 3,4-Positionen des Phenylrings, oder R_7 und R_8 zusammen einen Methylendioxyrest, einen 1,1-Ethenylendioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest, einen 1,1-Ethylendioxyrest oder einen 1,2-Ethylendioxyrest, die an die 2,3- oder 3,4-Positionen des Phenylrings gebunden sind, bilden.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_5 ein Wasserstoff ist.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C_{9-24} -Alkylresten, C_{9-24} -Alkenylresten mit 1 bis 6 Doppelbindungen, C_{9-24} -Alkynylresten, C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{6-24} -Alkylresten und C_{1-12} -Alkoxy- C_{8-12} -Alkylresten besteht.

5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem *n*-Tetradecylrest, *n*-Octadecylrest, einem *trans*-9-Octadecen-1-ylrest und einem *cis*-9-Octadecen-1-ylrest besteht.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R_2 , R_3 , R_4 jeweils eine Hydroxygruppe sind.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Konfiguration der glykosidischen Bindung α - ist.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Konfiguration der glykosidischen Bindung β - ist.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei n 1 ist.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Konfiguration der Substituenten R_2 , R_3 , R_4 und $R_5OOCPO(OH)OCH_2$ - D-Glucose ist.
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen

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

13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Erregern der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose besteht.
14. Verfahren zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen, hervorgerufen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten, bei dem eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 einem an einer durch Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufenen Infektion erkrankten Patienten verabreicht wird.