

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/03699</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Januar 2000 (27.01.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04832</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Juli 1999 (09.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 31 638.0 15. Juli 1998 (15.07.98) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: HASSAN, Jomaa [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Park- strasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>
<p>(54) Title: DRUGS CONTAINING PHOSPHORIC ACID DERIVATIVES AS ACTIVE INGREDIENT AND THEIR USE</p>		
<p>(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL MIT EINEM GEHALT AN PHOSPHONSÄUREDERIVATEN ALS WIRKSTOFF UND IHRE VERWENDUNG</p>		
<div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{B}-\text{A}_1-\text{C}-\text{A}_2-\text{P}-\text{OX}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OX}_4 \end{array} \quad (\text{I})$ </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_1-\text{C}- \end{array} \quad (\text{V})$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \\ \quad \\ \text{HO}-\text{C}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{R}_4 \quad \text{OH} \end{array} \quad (\text{VI})$ </div> <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}_5 \\ \quad \\ \text{C}-\text{C}- \\ / \quad \\ \text{R}_6 \quad \text{R}_7 \end{array} \quad (\text{VII})$ </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to drugs containing as active ingredient at least one phosphonic acid derivative of general formula (I), wherein B is represented by formula (V), formula (VI) or formula (VII) and their pharmaceutically acceptable salts, esters and amides, as well as salts of said esters. The invention also relates to the use of said compounds in the preparation of drugs for prevention or treatment of infections due to viruses, fungi, bacteria or parasites.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einem Phosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I), wobei B der Formel (V), der Formel (VI) oder der Formel (VII) entspricht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern und Amidinen und Salze der Ester als Wirkstoff. Sie betrifft ferner die Verwendung zur Herstellung dieser Arzneimittel für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen durch Viren, Pilze, Bakterien oder Parasiten.</p>		

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	Aserbaidsschan	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						

Arzneimittel mit einem Gehalt an Phosphonsäurederivaten als
Wirkstoff und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an Phosphonsäurederivaten und ihren Salzen, Estern und Amiden als Wirkstoff sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier Arzneimittel für die Behandlung von Infektionen bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Arzneimittel zu entwickeln, das universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren 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 eine antiinfektiöse Wirkung sowohl gegen Viren als auch Bakterien, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten.

Ferner zeigen diese Verbindungen eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen.

Die erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):



wobei A_1 und A_2 beide oder eines auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylrest, einen Alkenylrest und einen Hydroxyalkylrest enthält, und vorzugsweise die Kohlenstoffkette $-A_1-CHOH-A_2-$ aus 2 bis 5 Kohlenstoffatomen besteht, besonders bevorzugt aus 3-4 Kohlenstoffatomen besteht, B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (V)

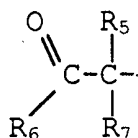


wobei R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht,

aus einem Rest der Formel (VI)



wobei R_2 , R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, und einem Rest der Formel (VII)



(VII)

wobei R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht,

besteht,

wobei X₃ oder X₄ gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, 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, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Vorzugsweise ist R₁ in Formel (V) eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VI) R₂ und R₄ Wasserstoff und R₃ eine Methylgruppe.

Vorzugsweise sind in Formel (VII) R₅ eine Methylgruppe R₆ aus der Gruppe ausgewählt, die aus H, OH und Methyl besteht, und R₇ eine Hydroxygruppe.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



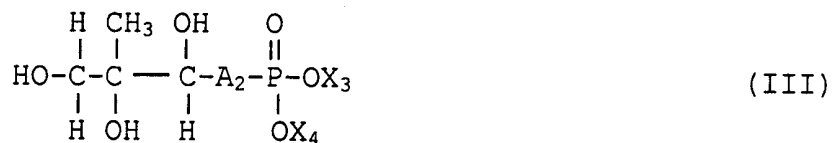
entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4-Tetrahydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz und 2,3-Dihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4,5-Trihydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4,5-Tetrahydroxy-

4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,3,4,5-Tetrahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-4-methyl-pentylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

Insbesondere sind ebenfalls die Verbindungen bevorzugt, die der Formel



entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen oder ein unverzweigtes Alkylen ist und aus 1 bis 3 Kohlenstoffatomen besteht und X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, und Methyl, Ethyl besteht.

Von diesen Verbindungen erweisen sich 3,4-Dihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-methyl-5-oxo-pentylphosphonsäuredinatriumsalz, 2-Monohydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2-Dihydroxy-3-methyl-4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz als besonders bevorzugt.

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

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

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

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

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyle (z.B. Methylcarbamoyle etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyle (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyle etc.);

Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxyalyle (z.B. Methoxyalyle, Ethoxyalyle, Propoxyalyle 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, Toluylyl, Xylylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);
Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);
Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);
Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);
Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);
Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);
Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);
Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);
Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);
Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);
Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

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

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);
Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

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

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

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

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

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, -Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, 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.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel $-(C_nH_{2n})-$ wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel $-(C_nH_{2n-2})-$ wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel $-(C_nH_{2n-z})(OH)_z-$ wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hy-

droxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I), (II), (III) und (IV) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methyl ester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.);

Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_3 und X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Phosphonsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethyla-

minsatz, Ethanolaminsatz, Dicyclohexylaminsatz, Ethylendiaminsatz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsatz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsatz, Asparaginsäuresatz, Glutaminsäuresatz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formeln (I), (II), (III) oder (IV) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (II), (III) oder (IV) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X_3 , X_4 oder A_1 oder A_2 das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes,

Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces,

Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium 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 fe-

tus,

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 die erfindungsgemäßen organischen 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, Leptospirose 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, Psittako-

se/Ornithose bei Tieren, und Q-Fieber und Ehrlichiose.

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

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

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,
Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,
Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,
Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,
Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,
Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren,
Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,
Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,
Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, , Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,
Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,
Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,

Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus,
Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus,
Coronaviridae: Coronaviren,
Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus,
Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,
Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, Alle HIViren,
Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren, Leukämie-Viren.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorganen verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Eppstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Eppstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Cocksackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Cocksackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis),

des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die Mittel sind geeignet zur Kombination mit anderen Mittel mit antiviralen Eigenschaften.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die Phosphonsäurederivate nach Formel (I), (II), (III) und (IV) und Ester und Amide derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, Pilzen, Bakterien und Viren. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, geeignet.

Die erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs"

genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektios 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 Formeln (I), (II), (III) und (IV) 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, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutische 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, Lotionen, 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, Alginat, 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 mikrokapselter Form vorliegen.

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

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

Stoffe.

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

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

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

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

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

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (II), (III) und (IV) 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), (II), (III) und (IV) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ferner können die Phosphonsäurederivate 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, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

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

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische 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 Verbindungen für die erfindungsgemäßen Arzneimittel in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbei-

tet 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), (II), (III) und (IV) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 1 bis 200 mg/kg 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 1 bis etwa 200, insbesondere 3 bis 60 mg/kg Körpergewicht. 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.

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 erfindungsgemäßen 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 erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Im folgenden werden beispielhaft einige Synthesewege für die erfindungsgemäßen erfindungsgemäßen Phosphonsäurederivate angegeben:

Beispiel 1:

Darstellung von $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OR})_2$

1. Herstellung von 2,3-Di-O-isopropyliden-4-oxo-pentanal

25 mmol 2,3-Dihydroxy-4-oxo-pentanal (Lit: Sonntag, Dizdarglu, Carbohydr. Res. 1977, 58, 21-25) wird mit einem Überschuß Aceton und einigen Tropfen Schwefelsäure 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wäscht man mit wenig Diethylether und setzt das Rohprodukt direkt weiter um.

Neben 2,3-Dihydroxy-4-oxo-pentanal sind Lävulinsäure oder das Analogon zu Isorhamnose (vgl. Lit: Helferich, Himmen, Ber. dt. Chem. Ges. 1929, 62, 2136) weitere mögliche Ausgangsverbindungen.

2. Herstellung von 1-Hydroxy-2,3-O-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester

10 mmol 2,3-Di-O-isopropyliden-4-oxo-pentanal werden unter starkem Rühren zu 10 mmol Dimethylphosphit gegeben und 5 Tropfen einer 10 %igen Natriummethanolat-Lösung dazu getropft. Die Reaktionsmischung erhitzt sich stark. Nach dem Abkühlen erstarrt die Lösung nach und nach. Das Öl wird mit Diethylether mehrmals gewaschen, filtriert und aus Diethylether oder Aceton umkristallisiert.

2. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-4-oxo-pentylphosphonsäure

2 mmol 1-Hydroxy-2,3-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester werden ca. 24 h bei 90 °C mit 100 mg Levatit S 100 H^+ gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom Ionentauscher ab und engt ein. Zurück bleibt ein Öl. Eine gefriergetrocknete Probe wird über Phosphorpentoxid getrocknet und kristallisiert nach mehrtägigem Stehen an Luft bei Raumtemperatur aus.

Beispiel 2:

Darstellung von $\text{OHC}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OR})_2$

1. Herstellung von 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-2-methylpentan (a)

Zu 0.2 mol Magnesiumspänen in 20 ml absolutem Diethylether gibt man 0.2 mol Iodmethan, gelöst in 60 ml des gleichen Lösungsmittels so zu, daß der Ether leicht siedet. Nach beende-

ter Zugabe kocht man weitere 30 min unter Rückfluß, läßt abkühlen und tropft 0.16 mol 1,3,4,5-Tetrahydroxy-pentan-2-on (D-2-Pentulose) (Lit: Fromm, J. Biol. Chem. 1958, 233, 1049 oder Glatthaar, Reichstein, Helv. Chim. Acta 1935, 18, 80) zu und rührt 30 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0 °C wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, die Ether-Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man unter reduziertem Druck und erhält perhydroxyliertes 2-Methylpentan.

2. Herstellung von 2,3,4-Trihydroxy-2-methyl-pentan-1,5-dialdehyd (b)

Eine Lösung von 1.2 g Natriumperiodat in 30 ml Wasser wird unter Rühren zu einer Lösung von 0.01 mol 1,2,3,4,5-Pentahydroxy-2-methylpentan in 25 ml Wasser gegeben. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur filtrierte man ab. Das Filtrat wird mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Bisaldehyd wird unmittelbar weiter umgesetzt.

3. Herstellung eines Gemisches von Di-O-isopropyliden-monohydroxy-pentan-1,5-dialdehyden (c)

0.015 mol 2,3,4-Trihydroxy-2-methyl-pentan-1,5-dialdehyd wird zu 40 ml Aceton und einigen Tropfen Schwefelsäure gegeben, 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit wenig Ether gewaschen und direkt weiter umgesetzt.

Hauptprodukt ist 2,4-Di-O-isopropyliden-3-hydroxy-2-methylpentan-1,5-dialdehyd.

4. Herstellung von 1,3-Dihydroxy-2,4-O-isopropyliden-4-methyl-1-phosphonsäure-dimethylester (d)

10 mmol 2,4-Di-O-isopropyliden-3-hydroxy-2-methylpentan-1,5-dialdehyd werden unter starkem Rühren zu 10 mmol Dimethylphosphit gegeben und 5 Tropfen einer 10 %igen Natriummethanolat-Lösung dazu getropft. Die Reaktionsmischung erhitzt sich stark. Nach dem Abkühlen läßt man das Reaktionsprodukt erstarren, kocht das Öl mehrmals mit Ether aus und filtriert sobald

sich das Öl pulverisieren läßt.

Nebenprodukte sind der Bisphosphonsäuretetramethylester und 1,3-Dihydroxy-2,4-O-isopropyliden-2-methyl-1-phosphonsäure-dimethylester.

5. Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydroxy-4-methyl-5-pentanal-1-phosphonsäure (e)

4 mmol 1-Hydroxy-2,3-isopropyliden-4-oxo-pentylphosphonsäure-dimethylester werden ca. 24 h bei 90 °C mit 200 mg Levatit S 100 H⁺ gerührt. Nach dem Abkühlen filtriert man den Ionentauscher ab und engt ein. Zurück bleibt ein Öl. Längeres Stehen an Luft ergibt einen kristallinen Feststoff.

Beispiel 3:

Darstellung von $\text{OHC-C(OH)(CH}_3\text{)-CH(OH)-CH(OH)-PO(OR)}_2$

1. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure

In Analogie zur Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydroxy-4-methyl-5-pentanal-1-phosphonsäure kann 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure synthetisiert werden.

2. Herstellung von 1,2,3-Trihydroxy-3-methyl-4-butanal-1-phosphonsäure

Ausgangspunkt ist 1,3,4-Trihydroxybutan-2-on, das wie oben beschrieben, über die Grignard-Reaktion, die Oxidation mit wäßriger Natriumperiodatlösung und den Isopropyliden-Zucker mit Dimethylphosphit zum 1-Hydroxy-2,3-O-isopropyliden-3-Methyl-4-butanal-1-phosphonsäuremethylester umgesetzt wird, der sich per saurem Ionentauscher zum Produkt hydrolysieren läßt.

Beispiel 4:

Darstellung von $\text{H}_2\text{C(OH)-CH(OH)-CH(OH)-C(=O)-PO(OR)}_2$ mit R = H oder Na⁺

1. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybutyraldehyd (a)

25 mmol 2,3,4-Trihydroxybutyraldehyd werden mit katalytischen Mengen FeCl₃ in 40 -50 ml Aceton 16 h bei Raumtemperatur ge-

rührt. Nach dem Filtrieren und Einengen, wäscht man mit wenig Diethylether. Das Rohprodukt kann direkt weiter umgesetzt werden.

2. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäure

(b)

Zu 20 mmol 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybutyraldehyd in Wasser tropft man unter starkem Rühren 1.3 Äquivalente Brom. Entstehender Bromwasserstoff kann durch Einleiten von Stickstoff teilweise entfernt werden. Mehrmaliges Einengen der wäßrigen Lösung ergibt das Produkt, das nochmals mit Ether gewaschen wird.

3. Herstellung von 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäurechlorid (c)

Die Mischung von 18 mmol 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxybuttersäure und 26 mmol Thionylchlorid wird so lange unter Rückfluß gekocht, bis die Entwicklung von Chlorwasserstoffgas und Schwefeldioxid beendet ist. Überschüssiges Thionylchlorid wird bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt. Das Produkt kann hochdruck-flüssigkeits-chromatographisch gereinigt werden.

4. Herstellung von 2,3,4-Trihydroxy-1-oxo-butylphosphonsäure

(d)

Zu 50 mmol des Säurechlorids tropft man bei 5 °C ein Äquivalent Trimethylphosphit, läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 2 h. Entstehender 2,4-O-Isopropyliden-3-hydroxy-1-oxo-butylphosphonsäure-dimethylester entsteht in hohen Ausbeuten und wird direkt in 5 ml Acetonitril gelöst, mit 1.25 Äquivalenten Natriumiodid versetzt und unter Rückfluß gekocht. Die vollständige Umsetzung zur freien Phosphonsäure läßt sich per $^1\text{H-NMR}$ beobachten. Alternativ dazu erhält man mit dem Ionentauscher Levatit S 100 H^+ identisches Produkt.

Patentansprüche

1. Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einem Phosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I):



wobei A₁ und A₂ beide oder eines von beiden auch wegfallen kann, gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die einen Alkylrest, einen Alkenylrest und einen Hydroxyalkylrest enthält, und B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Rest der Formel (V)

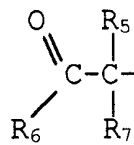


wobei R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und Halogen besteht, einem Rest der Formel (VI)



wobei R₂, R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substitu-

iertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, und einem Rest der Formel (VII)



(VII),

wobei R_5 , R_6 und R_7 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, OH, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen besteht, besteht,

wobei X_3 oder X_4 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, 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,
und deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, Estern und
Amiden und Salze der Ester als Wirkstoff.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
die Phosphonsäurederivate der Formel (II)



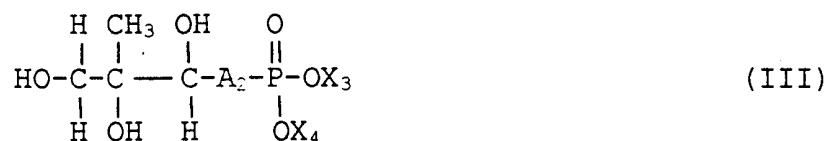
entsprechen, wobei

A₂ ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und

X₃ und X₄ gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, insbesondere Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.

3. Arzneimittel nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 3,4-Dihydroxy-5-oxo-hexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3,4-Tetrahydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 2,3,4-Trihydroxy-5-oxohexylphosphonsäuredinatriumsalz, 1,2,3-Trihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz und 2,3-Dihydroxy-4-oxopentylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
die Phosphonsäurederivate der Formel (III)



entsprechen, wobei

A ein unverzweigtes Hydroxyalkylen mit 1 bis 3 Kohlenstoff-

4-oxo-butylphosphonsäuredinatriumsalz besteht.

8. Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Pilze, Bakterien, Viren und Parasiten hervorgerufen werden.
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von Infekten, 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.

10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von Infekten, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pokkenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren,

Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämie-Virus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämie-Viren besteht.

11. Verwendung nach Anspruch 8 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
12. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.