

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99805115.2

[43] 公开日 2001 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1297352A

[22] 申请日 1999.4.13 [21] 申请号 99805115.2

[30] 优先权

[32] 1998.4.14 [33] DE [31] 19816196.4

[32] 1998.6.9 [33] DE [31] 19825585.3

[32] 1998.9.22 [33] DE [31] 19843222.4

[32] 1998.9.22 [33] DE [31] 19843223.2

[86] 国际申请 PCT/EP99/02462 1999.4.13

[87] 国际公布 WO99/52515 德 1999.10.21

[85] 进入国家阶段日期 2000.10.16

[71] 申请人 哈桑·朱马

地址 德国吉森

[72] 发明人 哈桑·朱马

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

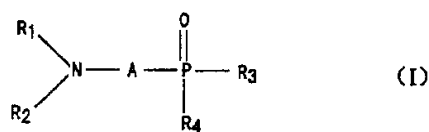
代理人 过晓东

权利要求书 7 页 说明书 29 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 有机磷化合物在治疗和预防性治疗感染中的应用

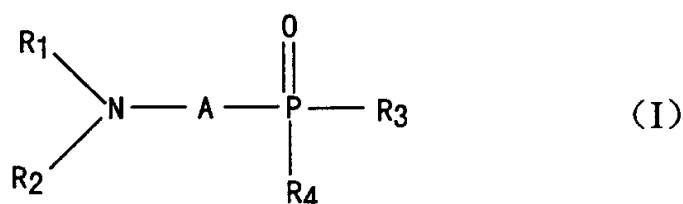
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的有机磷化合物在治疗和预防性治疗由病毒、真菌和寄生虫导致的人和动物感染中的应用。



权 利 要 求 书

1、通式 (I) 的有机磷化合物及其药物学上可接受的盐、酯以及酯的盐或者在给药时可以代谢产物或分解产物的形式提供根据本发明所用的化合物的其他化合物在制备用于治疗 and 预防性治疗由寄生虫、真菌和病毒导致的人和动物的感染的药物组合物中的应用：



其中， R_1 和 R_2 是相同或不同的，并选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的羟基烷基、经取代和未经取代的烯基、经取代和未经取代的炔基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的杂环基团、卤素、 OX_1 和 OX_2 ，其中 X_1 和 X_2 可相同或不同并选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的羟基烷基、经取代和未经取代的烯基、经取代和未经取代的炔基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的芳烷基、以及经取代和未经取代的杂环基团；

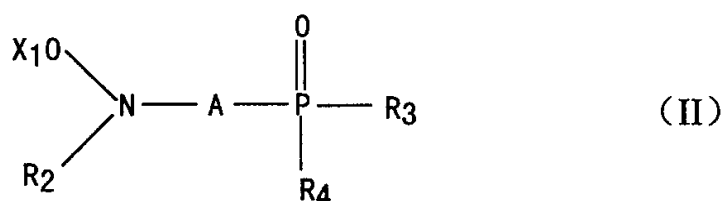
A 选自于以下组中：亚烷基、亚烯基、和羟基亚烷基；

R_3 和 R_4 独立地选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的羟基烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经

取代的酰基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的烯基、经取代和未经取代的炔基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团、卤素、 OX_3 和 OX_4 ,

R_3 和 R_4 独立地选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的羟基 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烯基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 炔基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团、卤素、 OX_3 和 OX_4 , 其中 X_3 和 X_4 独立地选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的羟基 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烯基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 炔基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团、甲硅烷基、有机和无机碱的阳离子、特别是元素周期表中第一、第二或第三主族中的金属、铵、经取代的铵以及衍生于乙二胺或氨基酸的铵化合物。

2、如权利要求 1 所述的应用, 其特征在于, 所述有机磷化合物相应于以下式 (II) 的化合物:



其中, X_1 选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的酰基、经取代和未

经取代的烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团。

3、如权利要求 2 所述的应用，其特征在于， R_2 是酰基，优选是烷酰基，特别优选是甲酰基或乙酰基。

4、如任一项前述权利要求所述的应用，其特征在于， R_3 和 R_4 独立地选自于以下组中：氢、甲基、乙基、 OX_3 和 OX_4 ，其中 X_3 和 X_4 独立地选自于以下组中：氢、钠、钾、甲基和乙基。

5、如任一项前述权利要求所述的应用，其特征在于，在磷原子和氮原子之间 A 形成 3 个碳原子的链，优选亚丙基、亚丙烯基或羟基亚丙基链。

6、如权利要求 1 或 2 所述的应用，其特征在于， R_4 代表 OX_4 ，而 X_4 选自于以下组中：氢、铵、元素周期表中第一和第二主族的金属，优选是钠、钾、钙或镁，衍生于乙二胺或氨基酸的铵化合物，优选是乙醇胺、乙二胺、N，N-二苄基乙二胺和精氨酸。

7、如任一项前述权利要求所述的应用，其是用于治疗由以下病毒导致的感染：细小病毒属的病毒，特别是细小病毒、依赖病毒、浓核病毒；腺病毒属的病毒，特别是腺病毒、肥大腺病毒、禽腺病毒；乳多空病毒

属的病毒，特别是乳多空病毒、特别是乳头瘤病毒（所谓的疣病毒）、多瘤病毒、特别是 JC 病毒、BK 病毒和减乳多空病毒；疱疹病毒属的病毒，特别是单纯疱疹病毒、水痘一带状疱疹病毒、人巨细胞病毒、EB 病毒、人疱疹病毒 6、人疱疹病毒 7、人疱疹病毒 8；痘病毒属的病毒，特别是痘病毒、正痘病毒、副痘病毒、传染性软疣病毒、禽痘病毒、山羊痘病毒、野兔痘病毒，原发性嗜肝性病毒、特别是肝炎病毒，如甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、肝炎 F 病毒、肝炎 G 病毒；嗜肝 DNA 病毒属的病毒，特别是所有的肝炎病毒，如乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒；细小核糖核酸病毒属的病毒，特别是细小核糖核酸病毒、所有的肠道病毒、所有的脊髓灰质炎病毒、所有的柯萨奇病毒、所有的艾可病毒、所有的鼻病毒、甲型肝炎病毒、口蹄疫病毒；嵌杯状病毒属的病毒，特别是戊型肝炎病毒；呼肠病毒属的病毒，特别是呼肠病毒、环状病毒、轮状病毒；披膜病毒属的病毒，特别是披膜病毒、甲病毒、红病毒、鼠疫病毒、风疹病毒；黄病毒属的病毒，特别是黄病毒、ESME 病毒、丙型肝炎病毒；正粘病毒属的病毒，特别是流感病毒；副粘病毒属的病毒，特别是副粘病毒、麻疹病毒、肺炎病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒；弹状病毒属的病毒，特别是弹状病毒、狂犬病毒、狂犬病毒属、visceral 口炎病毒；冠形病毒属的病毒，特别是冠形病毒；布尼病毒属的病毒，特别是布尼病毒、纳伊罗病毒、白蛉病毒、乌库病毒、汉坦病毒、汉坦病毒属；沙粒病毒属的病毒，特别是沙粒病毒、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒；反录病毒属的病毒，特别是反录病毒、所有的 HTLV 病毒、人 T 细胞白血病病毒、致癌 RNA 病毒、泡状

病毒、慢病毒属、所有的 HI 病毒；线状病毒属的病毒，特别是马尔堡和埃博拉病毒；慢病毒感染、朊病毒、致癌病毒和白血病病毒。

8、如任一项前述权利要求所述的应用，其是用于预防和治疗由单细胞寄生虫导致的感染，即以下疾病的病原体：疟疾和发作性睡眠病、以及 Chagas 病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、滴虫病、肺囊病、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、棘阿米巴病、耐格虫病、球虫病、贾第鞭毛虫病和兰伯氏鞭毛虫病。

9、如权利要求 1—8 之一所述的应用，其中，所述化合物存在于药物制剂中，该药物制剂包含活性含量的至少一种有机磷化合物和药物学上可接受的载体。

10、如权利要求 9 所述的应用，其特征在于，所述药物制剂包含至少一种其他的药物活性成分，特别是磺胺类、磺胺多辛、青蒿素、阿托喹酮、奎宁、氯喹、羟氯喹、甲氟喹、卤泛群、乙胺嘧啶、artemisin、四环素、多西环素、氯胍、甲硝唑、吡嗪酮、氯硝柳胺、甲苯达唑、噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、哌嗪、pyrvinium、美曲磷酸酯、奥沙尼喹、硫氯酚、苏拉明。

11、如权利要求 10 所述的应用，其特征在于，所述其他药物活性成分是选自于以下组中的一种或多种：苄基青霉素（青霉素 G）、苯氧基青

霉素、异恶唑基青霉素、氨基青霉素、氨苄青霉素、阿莫西林、巴氨西林、羧基青霉素、替卡西林、替莫西林、acylamino 青霉素、阿洛西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、美西林、头孢菌素类、头孢唑啉类、头孢呋辛类、头孢西丁类、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、拉氧头孢、氟氧头孢、头孢噻肟类、cefozidime、头孢他啶类、头孢他啶、头孢匹罗、头孢吡肟、其他的头孢菌素类、头孢磺啶、头孢哌酮、口服头孢菌素类中的头孢氨苄类、洛拉卡比、头孢罗齐、广谱的新型口服头孢菌素类、头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢呋辛酯、头孢他美、头孢替氨 hexetil、cefdinir、ceftibutene、其他的 β -内酰胺抗生素、carbapenem、亚胺培南/西司他丁、meropenem、biapenem、氨曲南、 β -青霉素酶抑制剂、克拉维酸/阿莫西林、克拉维酸/替卡西林、舒巴坦/氨苄青霉素、他佐巴坦/哌拉西林、四环素类、土霉素、罗利霉素、多西环素、米诺环素、氯霉素、氨基糖甙类、庆大霉素、妥布霉素、萘替米星、阿米卡星、大观霉素、大环内酯类、红霉素、克红霉素、罗红霉素、阿齐红霉素、地红霉素、螺旋霉素、交沙霉素、lincosamides、克林霉素、夫西地酸、糖肽类抗生素、万古霉素、太可霉素、原始霉素衍生物、磷霉素、抗菌叶酸拮抗剂、磺胺类药、复方新诺明、甲氧苄啶、其他的二氨基嘧啶-磺胺类药复方、nitrofurans、呋喃妥因、呋喃西林、Gyrase 抑制剂 (quinolones)、诺氟沙星、环丙氟哌酸、氧氟沙星、斯帕哌酸、依诺沙星、氟罗沙星、培氟沙星、洛美沙星、Bay Y3118、硝基咪唑类、抗真菌药、异烟肼、利福平、利福布丁、乙胺丁醇、比嗪酰胺、链霉素、卷曲霉素、丙硫异烟胺、特立齐酮、氨苯砒、氯法齐明、局部用抗生素类、杆菌肽、短杆菌肽、多

粘菌素类、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、莫匹罗星、抗病毒药、阿普洛韦、更普洛韦、叠氮胸苷、二脱氧肌苷、扎西他宾、thiacytidine、stavudine、利巴韦林、碘苷、曲氟尿苷、膦甲酸、金刚烷胺、干扰素、tibol 衍生物、蛋白酶抑制剂、抗真菌药、多烯类、两性霉素 B、nystatin、那他霉素、吡咯类、用于败血病治疗的吡咯类、咪康唑、酮康唑、依曲康唑、氟康唑、UK-109,496、用于局部给药的吡咯类、克霉唑、益康唑、异康唑、奥昔康唑、联苯苄唑、氟胞嘧啶、灰黄嘧啶、环吡司胺、托萘酯、萘替芳、特比萘酚、阿莫罗芬、蒽醌类、白桦酯酸、半蒽醌类、山酮、苯并蒽醌类、芳基氨基醇、奎宁、奎尼丁、甲氟喹、卤泛群、氯喹、阿莫地喹、吡啶、benzonaphthyridine、米帕林、咯萘啶、氨苯砒、磺胺类、磺胺多辛、磺胺林、甲氧苄啶、氯胍、氯丙胍、二氨基嘧啶、乙胺嘧啶、伯氨喹、氯苯乙烯氯喹、WR 238,605、四环素、多西环素、克林霉素、诺氟沙星、环丙氟哌酸、氧氟沙星、青蒿素、二氢青蒿素、10b arte methel、arte 醚、arte sunate、阿托喹酮、苏拉明、美拉仲醇、硝呋莫司、stibogluconate 钠、喷他脒、两性霉素 B、甲硝唑、碘氯羟喹、甲苯达唑、氯硝柳胺、吡嗪酮、噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、伊维霉素、硫氯酚、奥沙尼喹、美曲磷酯、哌嗪、双羟萘酸盐。

说明书

有机磷化合物在治疗和预防性治疗感染中的应用

本发明涉及有机磷化合物及其盐、酯和酰胺在治疗和预防性治疗由病毒、真菌和寄生虫导致的人和动物感染中的应用。根据本发明，有机磷化合物包括磷酸衍生物、氧磷基衍生物和次磷酸衍生物。

氨基烃基磷酸衍生物以及它们的酯和盐中的一些用于药物组合物中的适用性已是众所周知的。但是，到目前为止仅描述了它们对人和动物中的细菌以及对植物中的真菌的抗菌效力（DE 27 33 658A1、US 4 143 135、US 4 182 758 和 US 4 206 156、US 4 994 447、US 4 888 330、US 4 210 635、US 3 955 958、US 4 196 193、US 4 268 503、US 4 330 529、US 5 189 030、US 3 764 677、US 3 764 676）。另外，该类物质还被认为是除草剂（US 4 693 742、US 5 002 602、US 4 131 448、US 3 977 860、US 4 062 669），作为除藻剂（US 3 887 353），用于调节植物生长（US 4 127 401、US 4 120 688、US 3 961 934、US 4 431 438、US 3 853 530、US 4 205 977、US 4 025 332、US 3 894 861），以及作为染料制造中的试剂（US 4 051 175）。在 DE 27 33 658 A1 中描述了氨基烃基磷酸衍生物在治疗细菌疾病中的应用。虽然在说明书的介绍中文献声称对致病微生物具有微生物效力，但从其整个上下文中可以明显看出该发明仅涉及细菌。因此在第 16 页中，第二段“抗微生物效力”定义为“抗细菌效力”。

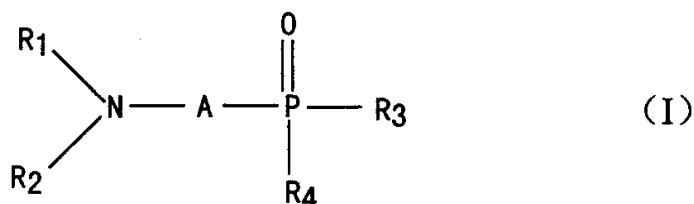
仍非常需要提供增强人和动物的治疗以及植物的保护的制剂，该制剂

不仅具有强的效力，而且与其他药物组合物和植物保护剂相反，包含更少的副作用，并因此对人的健康形成更低的风险。

因此，本发明的目的是提供在人和动物中被病毒、真菌和寄生虫感染时实现上述条件的物质。

该目的以完全令人惊奇的方式通过一类如权利要求 1 中定义的物质实现。该类物质表现出对病毒、真菌以及单细胞和多细胞寄生虫具有抗感染作用。在本发明中使用寄生虫的严格的科学定义。这意味着单细胞寄生虫仅代表原虫。

本发明所用的有机磷化合物对应于通式 (I) 及其药物学上可接受的盐、酯和酰胺以及酯的盐：



其中， R_1 和 R_2 是相同或不同的，并选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的羟基烷基、经取代和未经取代的烯基、经取代和未经取代的炔基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的杂环基团、卤素、 OX_1 和 OX_2 ，其中 X_1 和 X_2 可相同或不同并选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的羟基烷基、经取代和未经取代的烯基、经取代和未经取代的炔基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的芳烷基、以及经取代和未经取

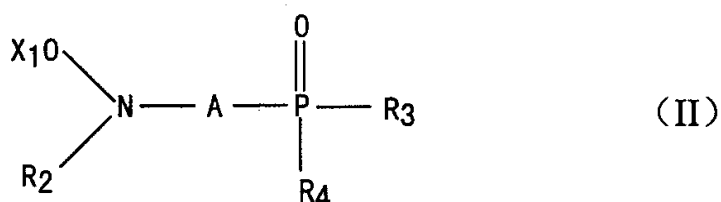
代的杂环基团；

A 选自于以下组中：亚烷基、亚烯基、和羟基亚烷基；

R_3 和 R_4 独立地选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的羟基 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烯基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 炔基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团、卤素、 OX_3 和 OX_4 ，其中 X_3 和 X_4 立地选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的羟基 C_{1-26} 烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 烯基、经取代和未经取代的 C_{1-26} 炔基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团、甲硅烷基、有机和无机碱的阳离子、特别是元素周期表中第一、第二或第三主族中的金属、铵、经取代的铵以及衍生于乙二胺或氨基酸的铵化合物。

特别优选的是磷酸衍生物。

具体而言，包含以下式 (II) 的化合物是合适的：



其中， X_1 选自于以下组中：氢、经取代和未经取代的酰基、经取代和未经取代的烷基、经取代和未经取代的芳基、经取代和未经取代的芳烷基、经取代和未经取代的环烷基、经取代和未经取代的杂环基团；

R_2 、 R_3 、 R_4 和 A 与上述式 (I) 的定义相同。

A 特别优选地是三个碳原子的链，其将氮原子连接在磷原子上。

式 (II) 的化合物特别优选为： R_2 =酰基、特别是乙酰基， R_3 =氢、甲基或乙基， R_4 =氢、甲基、乙基或 OX_4 而 X_4 =氢、钠、钾、甲基、乙基， X_1 =H，而 A=亚烷基、亚烯基或羟基亚烷基。在 R_2 =甲酰基或乙酰基而 A=亚丙基、亚丙烯基或羟基亚丙基时，可得到特别良好的结果。

另外，特别优选的化合物是，其中 R_3 是具有 16 或 18 个碳原子的烷基、羟基烷基、炔基、或烯基或者 OX_3 ，而 X_3 是具有 16 或 18 个碳原子的烷基、炔基、羟基烷基或烯基， R_4 是具有 16 或 18 个碳原子的烷基、炔基、羟基烷基或烯基或者 OX_4 ，而 X_4 是具有 16 或 18 个碳原子的烷基、炔基、羟基烷基或烯基。

以下给出上述定义的特殊特征和合适的例子：

“酰基”是由酸产生的取代基，例如源自于有机羧酸、碳酸、氨基甲酸、或硫代酸或相应于单独存在的酸的亚氨基酸，或者源自于有机磺酸，其中这些酸在各种情况下于分子中包含脂族、芳香和/或杂环基团，以及氨基甲酰基或者亚氨基甲酰基 (carbamimidoyl)。

这些酰基的合适例子如下。

源自于脂族酸的酰基作为脂族酰基并包括：

烷酰基（例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等）；

烯酰基（例如丙烯酰基、甲基丙烯酰基、丁烯酰基等）；

烷基硫代烷酰基（例如甲基硫代乙酰基、乙基硫代乙酰基等）；

烷磺酰基（例如甲磺酰基、乙烷磺酰基、丙烷磺酰基等）；

烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基等）；

烷基氨基甲酰基（例如甲基氨基甲酰基等）；

（N-烷基）-硫代氨基甲酰基（例如(N-甲基)-硫代氨基甲酰基等）；

烷基亚氨基甲酰基（例如甲基亚氨基甲酰基等）；

草酰基；

烷草酰基（alkoxalyl）（例如甲草酰基、乙草酰基、丙草酰基等）。

在脂族酰基的上述例子中，脂族烃部分、特别是烷基和烷烃基团可任选地包含一个或多个合适的取代基，例如氨基、卤素（例如氟、氯、溴等）、羟基、羟基亚氨基、羧基、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、烷氧基羰基、酰基氨基（例如苄基氧基羰基氨基等）、酰氧基（例如乙酰氧基、苯甲酰氧基等）等等。带有此等取代基的优选脂族酰基例如是被氨基、羧基、氨基和羧基、卤素、酰基氨基等取代的烷酰基。

源自于带有经取代或未经取代的芳基的酰基称为芳酰基，其中芳基可包含苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基等。合适的例子如下：

芳酰基（例如苯甲酰基、甲苯酰基、二甲苯酰基、萘酰基、邻苯二甲酰基等）；

芳烷酰基（例如苯基乙酰基等）；

芳烯酰基（例如肉桂酰基）；

芳基氧基烷酰基（例如苯氧基乙酰基等）；

芳基硫代烷酰基（例如苯基硫代乙酰基等）；

芳基氨基烷酰基（例如 N-苯基甘氨酸基等）；

芳烃磺酰基（例如苯磺酰基、甲苯磺酰基、萘磺酰基等）；

芳氧基羰基（例如苯氧基羰基、萘氧基羰基等）；

芳烷氧基羰基（例如苄基氧基羰基等）；

芳基氨基甲酰基（例如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基等）；

芳基乙醛酰基（例如苯基乙醛酰基等）。

在上述芳酰基的例子中，芳烃部分（特别是芳基）和/或脂族烃部分（特别是烷烃）可任选地包含一个或多个如上述烷基和烷烃基团中所述的合适取代基。具体并作为被具体取代基取代的优选芳酰基的例子的是被卤素和羟基或者被卤素和酰氧基取代的芳酰基，和被羟基、羟基亚氨基、二卤素烷酰基氧基亚氨基取代的芳烷酰基，以及

芳基硫代氨基甲酰基（例如苯基硫代氨基甲酰基等）；

芳基亚氨基甲酰基（例如苯基亚氨基甲酰基等）。

杂环酰基理解为源自于带有杂环基团的酸的酰基。它们包括：

杂环羰基，其中杂环基团是芳香或者脂族 5—6 元杂环，具有至少一个选自于氮、氧和硫的杂原子（例如苯硫基、糠酰基、吡咯羰基、烟酰基等）；

杂环烷酰基，其中杂环是 5—6 元的，并具有至少一个选自于氮、氧和硫的杂原子（例如苯硫基乙酰基、呋喃基乙酰基、咪唑基丙酰基、四唑基乙酰基、2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-甲氧基亚氨基乙酰基等）等等。

在杂环酰基的上述例子中，杂环和/或脂族烃部分可任选地包含一个或多个合适的取代基，例如与上述烷基和烷烃基团相同者。

“烷基”除非另有说明，是最多具有 9 个碳原子的直链或支链烷基，如 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

“羟基烷基”除非另有说明，是最多具有 9 个碳原子并包含至少一个羟基的直链或支链烷基，优选包含一个或两个羟基。

“烯基”除非另有说明，是最多具有 9 个碳原子的直链或支链烯基，例如乙烯基、丙烯基（例如 1-丙烯基、2-丙烯基）、1-甲基丙烯基、2-甲基丙烯基、丁烯基、2-乙基丙烯基、戊烯基、己烯基。

“炔基”除非另有说明，是最多具有 9 个碳原子的直链或支链炔基。

环烷基优选代表被任选取代的 C_3-C_7 环烷基。特别合适的可能取代基是烷基、烯基、炔基、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基等）、卤素（例如氟、氯、溴等）、硝基等。

芳基是芳香烃基，例如苯基、萘基等，它们可任选地包含一个或多个合适的取代基，例如烷基、烯基、炔基、烷氧基（例如甲氧基、乙氧基等）、卤素（例如氟、氯、溴等）、硝基等。

“芳烷基”包括单、二、三苯基烷基，如苄基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基等，其中芳香部分可任选地包含一个或多个合适的取代基，例如烷氧基（例如甲氧基、乙氧基等）、卤素（例如氟、氯、溴等）、硝基等。

“亚烷基”包括最多含有 9 个碳原子的直链或支链亚烷基，并可用式 $-(C_nH_{2n})-$ 表示，其中 n 为 1-9 的整数，例如是亚甲基、亚乙基、1,

3-亚丙基、甲基亚乙基、1, 4-亚丁基、1-甲基-1, 3-亚丙基、2-乙基亚乙基、1, 5-亚戊基、2-甲基-1, 4-亚丁基、异丙基亚乙基、1, 6-亚己基等。优选的亚烷基包含最多 4 个碳原子，而带有 3 个碳原子的基团例如 1, 3-亚丙基是特别优选的。氢原子可被其他取代基置换，例如卤素。

“亚烯基” 包括最多含有 9 个碳原子的直链或支链亚烯基，并可用式 $-(C_nH_{2n-2})-$ 表示，其中 n 为 2-9 的整数，例如是亚乙烯基、亚丙烯基（例如 1-亚丙烯基、2-亚丙烯基）、1-甲基亚丙烯基、2-甲基亚丙烯基、亚丁烯基、2-乙基亚丙烯基、亚戊烯基、亚己烯基等。亚烯基可特别优选地包含最多 5 个碳原子，特别是 3 个碳原子，例如 1-亚丙烯基。氢原子可被其他取代基置换，例如卤素。

“羟基亚烷基” 包括最多含有 9 个碳原子的直链或支链亚烷基，其中至少一个所选的碳原子被羟基取代。这些基团可用式 $-(C_nH_{2n-z})$

$(OH)_z-$ 表示，其中 n 是 1-9 的整数，而 z 是一个整数，并适用于 $1 \leq z \leq n$ 。此等羟基亚烷基的例子包括羟基亚甲基、羟基亚乙基（例如 1-羟基亚乙基和 2-羟基亚乙基）、羟基 1, 3-亚丙基（例如 1-羟基 1, 3-亚丙基、2-羟基 1, 3-亚丙基和 3-羟基 1, 3-亚丙基）、羟基 1, 4-亚丁基（例如 2-羟基 1, 4-亚丁基）、2-羟基-2-甲基 1, 3-亚丙基、羟基 1, 5-亚戊基（例如 2-羟基 1, 5-亚戊基）、羟基 1, 6-亚己基（例如 2-羟基 1, 6-亚己基）等。带有最多 4 个碳原子的低级羟基亚烷基是特别优选的，尤其是带有 3 个碳原子的低级羟基亚烷基，例如 2-羟基 1, 3-亚丙基。氢原子可被其他取代基置换，例如卤素。

基团 X_3 和 X_4 的选择优选使得在次磷酸或磷酸基团上形成酯。根据式 (I) 和 (II)，此等酯的合适例子包括烷基酯（例如甲基酯、乙基酯、丙基酯、异丙基酯、丁基酯、异丁基酯、己基酯、十六烷基酯、十八烷基酯等）；

芳烷基酯（例如苄基酯、苯乙基酯、二苯甲基酯、三苯甲基酯等）；

芳基酯（例如苯基酯、甲苯基酯、萘基酯等）；

芳酰基烷基酯（例如苯酰基酯等）；以及甲硅烷基酯（例如三烷基卤甲硅烷基、二烷基二卤甲硅烷基、烷基三卤甲硅烷基、二烷基芳基卤甲硅烷基、三烷氧基卤甲硅烷基、二烷基芳烷基卤甲硅烷基、二烷氧基二卤甲硅烷基、三烷氧基卤甲硅烷基等）等等。

对于上述酯，烷烃和/或芳烃部分如果需要可包含至少一个合适的取代基，如卤素、烷氧基、羟基、硝基等。

X_3 和 X_4 优选是元素周期表中第一、第二或第三主族的金属、铵、氢取代的铵或者衍生于乙二胺或氨基酸的铵化合物。换言之，有机磷化合物的盐化合物是与有机或无机碱形成的（例如钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、铵盐、镁盐、三乙胺盐、乙醇胺盐、二环己基胺盐、乙二胺盐、N, N'-一二苄基乙二胺盐等），与氨基酸形成的（例如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等）等等。

根据本发明所用的式 (I) 或 (II) 化合物可作为有机或无机酸的铵盐以其质子化形式存在，所述酸例如是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

对于包含双键的基团或手性基团 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 或 A，根据本发明所用的式 (I) 或 (II) 化合物可例如出现立体异构体。根据本发明的化合物的应用包括纯物质形式和混合物形式的所有立体异构体。

有机磷化合物特别适用于治疗和预防性地治疗人和动物中由病毒、单细胞和多细胞寄生虫和真菌导致的感染。

该化合物可有效对抗单细胞寄生虫（原虫），特别是对抗以下疾病的病原体：疟疾和发作性睡眠病、以及 Chagas 病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、滴虫病、肺囊虫病、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、棘阿米巴病、耐格虫病、球虫病、贾第鞭毛虫病和兰伯氏鞭毛虫病。

因此，它们特别适合作为疟疾的预防剂以及以下疾病的预防剂：发作性睡眠病、以及 Chagas 病、弓形体病、阿米巴痢疾、利什曼病、滴虫病、肺囊病、小袋虫病、隐孢子虫病、肉孢子虫病、棘阿米巴病、耐格虫病、球虫病、贾第鞭毛虫病和兰伯氏鞭毛虫病。

也可与抗生素组合用于治疗上述疾病。异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素、丙硫异烟胺和氨苯砒特别适合与其他抗感染药组合用于治疗结核病。

根据本发明的药物可进一步用于以下病毒的感染：

细小病毒科：细小病毒、依赖病毒、浓核病毒；

腺病毒科：腺病毒、肥大腺病毒、禽腺病毒；

乳多空病毒科：乳多空病毒、特别是乳头瘤病毒（所谓的疣病毒）、多瘤病毒、特别是 JC 病毒、BK 病毒和减乳多空病毒；

疱疹病毒科：所有的疱疹病毒，特别是单纯疱疹病毒、水痘一带状疱疹病毒、人巨细胞病毒、EB 病毒、所有的人疱疹病毒、人疱疹病毒 6、人疱疹病毒 7、人疱疹病毒 8；

痘病毒科：痘病毒、正痘病毒、副痘病毒、传染性软疣病毒、禽痘病毒、山羊痘病毒、野兔痘病毒、所有的原发性嗜肝性病毒、肝炎病毒：甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、肝炎 F 病毒、肝炎 G 病毒；

嗜肝 DNA 病毒科：所有的肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒；

细小核糖核酸病毒科：细小核糖核酸病毒、所有的肠道病毒、所有的脊髓灰质炎病毒、所有的柯萨奇病毒、所有的艾可病毒、所有的鼻病毒、甲型肝炎病毒、口蹄疫病毒；

嵌杯状病毒科：戊型肝炎病毒；

呼肠病毒科：呼肠病毒、环状病毒、轮状病毒；

披膜病毒科：披膜病毒、甲病毒、红病毒、鼠疫病毒、风疹病毒；

黄病毒科：黄病毒、ESME 病毒、丙型肝炎病毒；

正粘病毒科：所有的流感病毒；

副粘病毒科：副粘病毒、麻疹病毒、肺病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒；

弹状病毒科：弹状病毒、狂犬病毒、狂犬病毒属、visceral 口炎病毒；

冠形病毒科：冠形病毒；

布尼病毒科：布尼病毒、纳伊罗病毒、白蛉病毒、乌库病毒、汉坦病毒、汉坦病毒属；

沙粒病毒科：沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒；

反录病毒科：反录病毒、所有的 HTL 病毒、人 T 细胞白血病病毒、致癌 RNA 病毒、泡状病毒、慢病毒属、所有的 HI 病毒；

线状病毒科：马尔堡和埃博拉病毒、

慢病毒感染、朊病毒、

致癌病毒和白血病病毒。

根据本发明所用的有机磷化合物适合于对抗以下病毒感染：

消除乳头瘤病毒以防止肿瘤、特别是人乳头瘤病毒导致的性器官中的肿瘤，消除 JC 病毒和 BK 病毒，消除疱疹病毒，消除人疱疹病毒 8 以治疗 Kaposi 肉瘤，在移植前消除巨细胞病毒，在移植前消除 EB 病毒并用于防止与 EB 病毒有关的肿瘤，消除肝炎病毒用于肿瘤慢性肝病以及防止肝肿瘤和肝硬变，在患有心肌病的人中消除柯萨奇病毒，在糖尿病患者中消除柯萨奇病毒，在人和动物中消除免疫系统衰弱病毒，治疗 AIDS 患者中的继发性感染，治疗呼吸道（喉乳头瘤、增生、鼻炎、咽炎、支气管炎、肺炎）、感觉器官（角膜结膜炎）、神经系统（脊髓灰质炎、脑膜脑炎、脑炎、亚急性硬化性脑炎 SSPE、进行性多病灶性脑白质病、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎）、胃肠道（口炎、龈口炎、食管炎、胃炎、胃肠炎、导致腹泻的疾病）、肝和胆囊系统（肝炎、胆管炎、肝细胞癌）、淋巴组织（单核细胞增多症、淋巴结炎）、造血系统、性器官（mumps orchitis）、皮肤（疣、皮炎、唇形疱疹、热疹、带状疱疹）、粘膜（乳头瘤、结膜乳头瘤、增生、发育不良）、心脏/血管系统（动脉炎、心肌炎、心内膜炎、心包炎）、肾/尿道系统、性器官（肛生殖损伤、疣、生殖疣、急性湿疣、displasias、乳头瘤、子宫颈发育不良、尖锐湿疣、真样表皮发育不良）、

运动器官（肌炎、肌痛）中病毒引发的感染，治疗分趾动物中脚和嘴的疾病，治疗 Colorado 多蜱传热，治疗出血热，治疗初夏脑膜脑炎（ESME），以及治疗黄热病。

所述化合物，即、根据式（I）和（II）的有机磷化合物以及在次磷酸基或磷酸基上的酯和酰胺及其盐，对单细胞寄生虫和多细胞寄生虫具有强的细胞毒性作用，特别是对疟疾和发作性睡眠病的病原体。因此，根据本发明所用的化合物可用于治疗人和动物中由病毒、寄生虫和真菌导致的感染性疾病。该化合物还适用于预防由病毒、寄生虫和真菌导致的疾病，特别是作为疟疾预防剂和发作性睡眠病预防剂。

根据本发明所用的有机磷化合物通常包括药物学上可接受的盐、酰胺、酯、此等酯的盐或者在给药时以代谢产物或分解产物提供根据本发明的化合物的其他化合物（也称为前药），它们都可以任何合适的方式（与非毒性药物学上可接受的载体混合）制成如已知抗感染药物一样地给药的制剂。化合物之药物学上可接受的盐包括根据本发明所用的式（I）和（II）化合物以质子形式形成的盐，如无机或有机酸的铵盐，所述酸例如是盐酸、硫酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、酒石酸、对甲苯磺酸。

通过合适地选择 X_3 和 X_4 而形成的盐如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、乙醇胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐，以及氨基酸的盐如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐，在药物学上都是特别合适的。

物质的活性在测试系统中测定。该系统基于体外测量对寄生虫、病毒、真菌或者植物生长的抑制作用。为此，需要使用测试程序，其中一些是本领域技术人员已知的。

为测定抗疟活性，例如，测定对血液培养基中疟疾寄生虫生长的抑制。

抗病毒活性基于对细胞培养基中病毒体形成的抑制。

抗真菌活性的测定基于对培养基和液体培养基中真菌生长的抑制。

一些应研究的微生物可仅在动物模型中进行研究。在此情况下，我们将使用相应的模型。

在体外测试系统中表现出活性的物质将进一步在体内模型中进行研究。

将在合适的动物模型中进一步评估抗寄生虫、抗病毒或抗真菌活性。

可以在分配单元中的药物制剂的形式制备药物有效的制剂。这意味着制剂可以多个部分的形式存在，例如片剂、锭剂、胶囊、丸剂、栓剂和安瓿，它们的活性成分含量相应于单剂量的一部分或者是多个单剂量。分配单元例如可包含 1、2、3 或 4 个单剂量，或者单剂量的 $1/2$ 、 $1/3$ 或 $1/4$ 。单剂量优选包含在一次给药时给药的活性成分的量，其通常相应于日剂量的整个、一半、三分之一或者四分之一。

非毒性、惰性的药物学上可接受的合适赋形剂应理解为固体、半固体或液体的所有种类的稀释剂、填料和制剂辅剂。

合适的药物制剂可以是片剂、锭剂、胶囊、丸剂、颗粒、栓剂、溶液、混悬剂和乳剂、糊剂、软膏剂、凝胶、膏剂、洗液剂、粉末和喷雾剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂可除常规赋形剂外另外包括活性成分，如 (a) 填料和稀释剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖和硅酸，(b) 粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮，(c) 保湿剂，如甘油，(d) 分散剂，如琼脂—琼脂、碳酸钙和碳酸钠，(e)

溶解阻滞剂，如石蜡，(f) 再吸收促进剂，如季铵化合物，(g) 湿润剂，如十六烷基醇、甘油单硬脂酸酯，(h) 吸附剂，如高岭土和膨润土，以及 (i) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙和硬脂酸镁以及固体聚乙二醇，或者上述 (a) — (i) 所列物质的混合物。

片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒物质可具有常规包衣以及任选包含遮光剂的壳，而且还可组合在一起，以使它们仅释放活性成分或者优选在肠道的特定部分中持续释放活性成分，其中可例如使用聚合物和蜡作为包嵌化合物。

活性成分还可任选地用一种或多种上述赋形剂进行微包胶。

除上述活性成分外，栓剂还可包含常规水溶性或非水溶性赋形剂，例如聚乙二醇、油脂如可可脂和更高级的酯（例如 C_{14} 醇与 C_{16} 脂肪酸的酯）或者这些物质的混合物。

除活性成分外，软膏剂、糊剂、膏剂和凝胶剂可包含常规赋形剂，例如动物和植物油脂、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石、以及氧化锌或者这些物质的混合物。

除活性成分外，粉末剂和喷雾剂还可包含常规赋形剂，例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙、以及聚酰胺粉末或者这些物质的混合物。喷雾剂可另外包含常规喷射剂，例如氯氟烃。

除活性成分外，溶液和乳剂可包含常规赋形剂，例如溶剂、增溶剂、和润滑剂，如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1, 3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油、特别是棉籽油、花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、甘油缩甲醛、四氢

糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨醇的脂肪酸酯或者这些物质的混合物。溶液和乳剂还可为用于非胃肠道给药的无菌剂型和血液等渗剂型。

除活性成分外，混悬剂可包含常规赋形剂，例如液体稀释剂，如水、乙醇、丙二醇，悬浮剂，如乙氧基化异硬脂酰醇、聚氧乙烯脱水山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝、膨润土、琼脂—琼脂、以及黄蓍胶，或者这些物质的混合物。

上述制剂还可包含染料、防腐剂和气味改善剂和调味剂，例如薄荷油和桉树油，以及甜味剂如蔗糖。

上述药物制剂中的式 (I) 和 (II) 化合物的量优选约为总混合物的 0.1—99.5 重量%，优选为约 0.5—95 重量%。

除式 (I) 和 (II) 的化合物外，药物制剂还可包含其他药剂。

该化合物可与在此所述的具有抗菌、抗病毒、抗真菌和抗寄生虫性质的物质一起使用。已用于治疗或者仍在使用的化合物属于该类别。Red List 或者 Simon/Stille (Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 第 9 版 1988, Schattauer Verlag) 或者在 Internet 上于 <http://www.customs.treas.gv/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> 列出的物质特别适合用于此目的。具体而言是可以使用青霉素的衍生物、苄基青霉素 (青霉素 G)、苯氧基青霉素、异恶唑基青霉素、氨基青霉素、氨苄青霉素、阿莫西林、巴氨西林、羧基青霉素、替卡西林、替莫西林、acylamino 青霉素、阿洛西林、美洛西林、哌拉西林、阿帕西林、美西林、头孢菌素类、头孢唑啉类、头孢呋辛类、头孢西丁类、头孢西丁、头孢替坦、头孢美唑、拉氧头孢、氟氧头孢、头孢噻肟类、cefazidime、头孢他啶类、头孢他啶、头孢匹罗、

头孢吡肟、其他的头孢菌素类、头孢磺啉、头孢哌酮、头孢氨苄类中的口服头孢菌素类、洛拉卡比、头孢罗齐、新型的广谱口服头孢菌素类、头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢呋辛酯、头孢他美、头孢替氨 hexetil、cefdinir、ceftibutene、其他的 β - 内酰胺抗生素、carbapenem、亚胺培南/西司他丁、meropenem、biapenem、氨曲南、 β - 青霉素酶抑制剂、克拉维酸/阿莫西林、克拉维酸/替卡西林、舒巴坦/氨苄青霉素、他佐巴坦/哌拉西林、四环素类、土霉素、罗利霉素、多西环素、米诺环素、氯霉素、氨基糖甙类、庆大霉素、妥布霉素、萘替米星、阿米卡星、大观霉素、大环内酯类、红霉素、克红霉素、罗红霉素、阿齐红霉素、地红霉素、螺旋霉素、交沙霉素、lincosamides、克林霉素、夫西地酸、糖肽类抗生素、万古霉素、太可霉素、原始霉素衍生物、磷霉素、抗菌叶酸拮抗剂、磺胺类药、复方新诺明、甲氧苄啉、其他的二氨基嘧啶 - 磺胺类药复方、nitrofurans、呋喃妥因、呋喃西林、Gyrase 抑制剂 (quinolones)、诺氟沙星、环丙氟哌酸、氧氟沙星、斯帕哌酸、依诺沙星、氟罗沙星、培氟沙星、洛美沙星、Bay Y3118、硝基咪唑类、抗真菌 (antimycobacterial) 药、异烟肼、利福平、利福布丁、乙胺丁醇、比嗪酰胺、链霉素、卷曲霉素、丙硫异烟胺、特立齐酮、氨苯砜、氯法齐明、局部用抗生素类、杆菌肽、短杆菌肽、多粘菌素类、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、莫匹罗星、抗病毒药、阿普洛韦、更昔洛韦、叠氮胸苷、二脱氧肌苷、扎西他宾、thiacytidine、stavudine、利巴韦林、碘苷、曲氟尿苷、膦甲酸、金刚烷胺、干扰素、tibol 衍生物、蛋白酶抑制剂、抗真菌药、多烯类、两性霉素 B、nystatin、那他霉素、吡咯类、用于败血病治疗的吡咯类、咪

康唑、酮康唑、依曲康唑、氟康唑、UK-109.496、用于局部给药的吡咯类、克霉唑、益康唑、异康唑、奥昔康唑、联苯苄唑、氟胞嘧啶、灰黄霉素、环吡司胺、托萘酯、萘替芳、特比萘酚、阿莫罗芬、蒽醌类、白桦酯酸、半蒽醌类 (semi-anthraquinones)、山酮、萘醌类、芳基氨基醇、奎宁、奎尼丁、甲氟喹、卤泛群、氯喹、阿莫地喹、吡啶、benzonaphthylidene、米帕林、咯萘啶、氨苯砒、磺胺类、磺胺多辛、磺胺林类、甲氧苄啶、氯胍、氯丙胍、二氨基嘧啶、乙胺嘧啶、伯氨喹、氯苯乙烯氯喹类、WR 238,605、四环素、多西环素、克林霉素、诺氟沙星、环丙氟哌酸、氧氟沙星、青蒿素、二氢青蒿素、10b arte methel、arte 醚、arte sunate、阿托喹酮、苏拉明、美拉仲醇、硝呋莫司、stibogluconate 钠、喷他脒、两性霉素 B、甲硝唑、碘氯羟喹、甲苯达唑、氯硝柳胺、吡喹酮、噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、伊维霉素、硫氯酚、奥沙尼喹、美曲磷酯、哌嗪、双羟萘酸盐。

有机磷化合物可进一步与以下药物组合出现在药物制剂中：磺胺类、磺胺多辛、青蒿素、阿托喹酮、奎宁、氯喹、羟氯喹、甲氟喹、卤泛群、乙胺嘧啶、artemesin、四环素类、多西环素、氯胍、甲硝唑、吡喹酮、氯硝柳胺、甲苯达唑、噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、哌嗪、pyrivinum、美曲磷酯、奥沙尼喹、硫氯酚、苏拉明或者几种上述药物。

上述药物制剂可用已知的方法按常规方式制备，例如使活性成分与赋形剂混合。

上述制剂可经口、直肠、非胃肠道（静脉、肌肉、皮下）、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（粉末、软膏、滴剂）用于人和动物，并治疗腔

和孔中的感染。合适的制剂是注射液、用于口腔治疗的溶液和混悬剂、凝胶、灌注剂、乳剂、软膏或滴剂。对于局部治疗，可使用眼用和皮肤用制剂、银和其他盐、耳滴剂、眼膏、粉末或溶液剂。对于动物，吸收可经血管或者饮用合适剂型中的水来进行。另外，凝胶、粉末、片剂、缓释片剂、预混物、浓缩物、颗粒、小丸、片剂、boli、胶囊、气雾剂、喷雾剂、吸入剂也可用于人和动物。根据本发明所用的化合物可另外掺入在其他载体物质中，例如塑料（用于局部治疗的塑料链）、胶原或者骨胶质。

通常情况下，已证明在人和兽用药中，每 24 小时以总量约为 0.05—600、优选 0.5—200 mg/kg 体重的量给药式（I）和（II）的活性成分是有利的，该量可任选地为几个单个剂量，以实现所希望的结果。单个剂量可包含约 1—200、特别是 1—60 mg/kg 体重的量的活性成分。但是，有可能与上述剂量有偏差，而这取决于待治疗患者本身和体重、疾病本身和严重程度、制剂本身、药物组合物的使用、以及给药的时间范围和间隔。

因此，在某些情况下，低于上述量的活性成分就足以，而在其他情况下却必须超过上述活性成分的量。本领域技术人员可根据他们的知识来断定各种情况下所需要的活性成分的最佳剂量和给药方法。

根据本发明的化合物可以常规浓度和制剂与饲料或者饲料制剂或者饮用水一起给药于动物。

实施例 1：物质在体内对疟疾的效力的测试

用经改进的 Peter 测试法测试各种衍生物。在此所有的物质为半致死剂量 (LD_{50}) 的四分之一。在该测试中, 10 只小鼠感染 *Plasmodium vinckei*——一种鼠疟疾病原体。在通过血液检查证实感染后, 治疗 4 只小鼠。未治疗的 6 只小鼠作为对照组。用 1000 mg/kg/天的 3-(N-乙酰基-N-羟基氨基)-丙基磷酸单钠盐处理 3 天, 摧毁小鼠血液中的寄生虫。仅在 1 天后, 处理组就已经没有存活的寄生虫。对照组在感染后的第 5 天时被杀死, 其寄生虫血症大于 80%。处理组在处理停止后的第 8 周仍没有寄生虫。进一步的实验证明 50 mg/kg/天的 3-(N-乙酰基-N-羟基氨基)-丙基磷酸单钠盐在有 80% 寄生虫血症的小鼠中的效力。这些小鼠在 1 天后也没有寄生虫。

实施例 2: 在用感染鼠的测试中防止疟疾

使用体重为 20—25 g (BALB/c-系) 的小鼠测试化合物在体内对抗疟疾的效力。4 只小鼠在感染前 1 天腹膜内给药 50 mg/kg 的 3-(N-乙酰基-N-羟基氨基)-丙基磷酸单钠盐。然后使小鼠感染 *Plasmodium vinckei*。未用所述物质进行预处理的小鼠作为对照组。在处理小鼠中未检测到感染, 而对照小鼠在 5 天后被杀死, 有 80% 的寄生虫血症。处理小鼠在感染后 8 周仍没有寄生虫。

实施例 3: 体外对疟疾寄生虫的细胞毒性

根据 Vial 等人的 IC_{50} 测定 (寄生虫存活率降低一半时的浓度)

为根据 Vial 等人的方法测定 IC_{50} 值, 首先在抑制剂存在下于完整的 48

小时周期中培养疟疾寄生虫，在随后的 24 小时中通过 $[^3\text{H}]$ 一次黄嘌呤掺入测量存活率。

进行测试

以浓度差 10 倍的 $20\ \mu\text{l}$ 等分液将 3-（N-甲酰基-N-羟基氨基）-丙基磷酸单钠盐放入在微量滴定板上。然后在各孔中添加 $180\ \mu\text{l}$ 寄生虫在培养基中的悬浮液。使用寄生虫血症约为 0.4% 而血细胞比容为 2% 的不同时期培养基。随后将微量滴定板温育 48 小时。然后在各孔中添加 $30\ \mu\text{l}$ 的 $[^3\text{H}]$ 一次黄嘌呤。温育 24 小时后，收集细胞，并测量掺入的放射性。在图 1 中显示了菌株 HB3 和 Dd2 的结果，表明对其他的疟疾药物组合物具有已知的耐受性。在这两个菌株中， IC_{50} 值都约是 $100\ \mu\text{g/l}$ 。这些菌株的耐受性如下：

Plasmodium falciparum HB3（Honduras）对乙胺嘧啶产生耐受性。

Plasmodium falciparum Dd2（Indo-China）对 cloroquine、奎宁、乙胺嘧啶、环氯胍、磺胺多辛产生耐受性。

没有发现抗疟疾药物的交叉耐受性。

实施例 4：制备 3-溴丙基磷酸二乙基酯

将 471 g（238 ml, 2.33 mol）的 1, 3-二溴丙烷和 77.6 g（81 ml, 0.467 mmol）亚磷酸三乙基酯引入在 500 ml 烧瓶中，在 $155-160^\circ\text{C}$ 下加热 30 分钟。通过回流冷凝器和蒸馏装置常压下蒸除 20 ml 乙基溴（沸点： 40°C ）。减压浓缩溶液（8 torr ($1.07 \times 10^3\ \text{Pa}$)), 产生 380 g（191 ml, 1.863 mol）

的 1, 3-二溴丙烷 (残留物)。从残留的黄色油中蒸馏出无色液体 88.1 g (0.34 mol) (沸点: 96°C, 0.1 torr (13.33 Pa))。这相应于 73% 的产率 (Hewitt, Teese, Aust. J. Chem. 1984, 37, 205-10 US 4 206 156)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 4.08 (五重峰, $J=7$ Hz, 4H), 1.33 (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 61.2 (OCH_2CH_3), 33.10 ($J=18.3$ Hz), 25.6 ($J=4.4$ Hz), 24.14 ($J=120.6$ Hz), 16.04 (OCH_2CH_3)

实施例 5: 制备 3-(N-羟基氨基)-丙基膦酸二乙基酯

首先将溶解在 75 ml 水中的 32.0 g (0.8 mol) 氢氧化钠、然后 75 ml 甲醇、最后是 25.5 g (0.098 mol) 的 3-溴丙基膦酸二乙基酯滴加在 55.6 g (0.8 mol) 盐酸羟胺在 100 ml 水中的溶液内, 并同时用冰冷却。这使溶液雾化。在 40-45°C 的温度下搅拌 3 小时后, 减压除去甲醇, 所得含水溶液用碳酸氢钠饱和 ($\text{pH}=8$), 用 60 ml 甲苯振摇 3 次 (丢弃甲苯相), 然后用氯仿振摇 (1×90 ml, 2×50 ml)。用硫酸镁干燥淡黄色的氯仿相。过滤出干燥剂后, 减压浓缩溶液。得到几乎无色油状的 3-(N-羟基氨基)-丙基膦酸二乙基酯 15.43 g (0.0728 mol)。这相应于 74.3% 的产率 (DE-A-27 33 658)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 5.94 (brs, 2H), 4.13 (五重峰, $J=7$ Hz, 4H), 2.90 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.5-2.2 (m, 4H), 1.33 (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 61.23 (OCH_2CH_3), 53.34 (NCH_2 , $J=15.9$ Hz), 22.75 ($J=141.9$ Hz), 19.77 Hz, 16.07 (OCH_2CH_3)

实施例 6: 制备 3—(N-羟基氨基)—丙基磷酸

在回流（油浴温度：150℃）下加热 12.9 g (0.0608 mol) 3—(N-羟基氨基)—丙基磷酸二乙基酯和 130 ml 浓盐酸共 6 小时。所得的黄色/橙色溶液减压浓缩。残留油溶解 30 ml 水中，用 3 勺活性炭搅拌 30 分钟，过滤出活性炭，然后在整个隔膜泵真空中浓缩无色溶液。溶解在 30 ml 水中后，用约 4.7 g (0.056 mol) NaHCO_3 将 pH 调节为 4.0—4.5（由 pH=1.5 产物沉淀）。抽滤白色固体，得到 5.83 g 的 3—(羟基氨基)—丙基磷酸（熔点：160℃，分解）。这相应于 61.8% 的产率（DE-A-27 33 658, Oehler Synthesis 1995, 539-543）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3.49 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.82 (m PCH_2 , 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 56.26 (NCH_2 , $J=15$ Hz), 29.61 (PC, $J=134$ Hz), 22.37 (C-2, $J=3.8$ Hz)

实施例 7: 制备 3—(N-甲酰基羟基氨基)—丙基磷酸二乙基酯

在室温下将 1.38 g (0.030 mol) 甲酸滴加在 2.04 g (0.020 mol) 乙酸酐中，然后在相同温度下搅拌。在冰冷却下将该溶液添加在 2.8 g (0.013 mol) 3—(N-羟基氨基)—丙基磷酸二乙基酯在氯仿中的溶液内。在 0—5℃ 下搅拌反应混合物 30 分钟，并进一步在室温下搅拌 1.5 小时。减压浓缩至得到油状残留物后，将该油状残留物添加在 15 ml 甲醇和 5 ml 水中，用 2 N 氢氧化钠将 pH 调节为 8，然后在室温下进一步搅拌 1.5 小

时。减压除去甲醇，用浓盐酸将所得水溶液的 pH 调节为 5。用氯仿（1×30 ml，2×10 ml）萃取黄色溶液，然后用硫酸镁干燥氯仿相。在整个隔膜泵真空中浓缩溶液，得到 3 g 的黄色油状物。在整个隔膜泵真空中除去挥发性成分后，在 60 g 二氧化硅上用氯仿：甲醇 25：1 进行色谱分离，得到黄色油状的产物 2.65 g（DE-A-27 33 658）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 8.4 (CHO, 0.5 H), 7.94 (CHO, 0.5H), 4.1 (五重峰, 4H), 3.68 (t, 2H), 1.7-2.19 (m, 4H), 1.36 (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ = 162.65 (CHO), 156.96 (CHO), 61.72 (OCH_2CH_3), 46.31 (NCH_2 , $J=15.9$ Hz), 22.15 (PC, $J=142.0$ Hz), 19.13 (C-2), 16.08 (OCH_2CH_3)

实施例 8：制备 3-（N-乙酰基羟基氨基）-丙基膦酸二乙基酯

将 2.8 g (0.013 mol) 的 3-（N-羟基氨基）-丙基膦酸二乙基酯溶解在 30 ml 二氯甲烷中，然后在冰冷却下滴加至 2.65 g (0.026 mol) 乙酸酐中。在 0-5°C 下搅拌反应混合物 30 分钟，然后在室温下进一步搅拌 1.5 小时。减压浓缩至形成黄色油状物后，将该油状残留物溶解在 15 ml 甲醇和 5 ml 水中，用 2 N 氢氧化钠调节 pH 为 8，然后在室温下进一步搅拌 1.5 小时。减压除去甲醇，并用浓盐酸将所得溶液调节为 pH=5。用二氯甲烷（1×30 ml，2×10 ml）重复萃取黄色溶液，合并的二氯甲烷相用硫酸镁干燥，然后在室温下减压除去溶剂。得到 3.7 g 黄色油状物，该物质在整个隔膜泵真空中除去粘性挥发性物质。剩余 2.78 g 黄色油状物。

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 171.96 (C=O), 61.62 (OCH_2CH_3), 47.44 ($J=15.49$ Hz), 22.13 (PC, $J=141.8$ Hz), 19.3, 15.9 (OCH_2CH_3)

实施例 9：制备 3—(N—甲酰基羟基氨基)—丙基磷酸单钠盐

将 2 ml 甲酸于 0—5℃ 下滴加于 4 ml 乙酰胺中。在该温度下搅拌溶液 10 分钟，然后在室温下进一步搅拌 15 分钟，接着冷却至 0℃，并于 0—5℃ 下滴加溶解在 6 ml 甲酸中的 3—(N—羟基氨基)—丙基磷酸 3.28 g (0.021 mol)。在室温下搅拌 1 小时后，在旋转蒸发器中减压浓缩溶液，将油状物溶解在 50 ml 甲醇中，加热至 60℃，并与 10 ml 甲醇混合。所得的油状分离物质不用搅拌通过倾析来分离。为沉淀出白色晶体，使甲醇溶液与另外 50 ml 乙醇混合，沸腾，然后过滤出白色残留物。该残留物溶解在 80 ml 甲醇中，并在搅拌下添加 100 ml 乙醇。该混合物在室温下进一步搅拌过夜。过滤出得到的固体 (DE—A—27 33 658)。

实施例 10：制备 3—(N—乙酰基羟基氨基)—丙基磷酸单钠盐

将 3.8 g (0.02 mol) 3—(N—羟基氨基)—丙基磷酸的悬浮液引入在 20 ml 水中，然后在室温下滴加 4.51 g (0.044 mol) 乙酸酐。在室温下搅拌该溶液 1.5 小时后，用 0.2 N 氢氧化钠将 pH 调节为 2.5，在整个隔膜泵真空中浓缩溶液，分别用 40 ml 水处理 2 次，该水通过浓缩除去，然后分别用 30 ml 乙醚洗涤油状物 2 次，在 50 ml 水中处理，并用 1.6 g 碳酸氢钠将 pH 调节为 6.5。真空除去挥发性成分后，添加 20 ml 正丁醇以除去残留水，并通过减压除去。油状物与异丙醇沸腾 2 次，丢弃异丙醇

相，用刮勺将残留的玻璃状树脂粉碎为黄色固体（5.65 g）。为使其重结晶，将其仅溶解在非常少的甲醇中，过滤出不溶解的成分，然后在滤液中滴加丙酮。第一次过滤得到熔点为 175℃ 的产物 1 g。为进一步纯制，再进行如上所述的重结晶（DE-A-27 33 658）。

实施例 11：制备抗寄生虫活性剂

制备注射液

（1）将需要量的无菌抗寄生虫活性剂 3-（N-甲酰基-N-羟基氨基）-丙基磷酸单钠盐分配在小管或安瓿中。它们可包含 500 mg 活性成分。密封小管以排除细菌。对于注射液，在小管中添加 2 ml 无菌水，然后给药内容物。

按照基本上与（1）相同的方式如下制备抗寄生虫活性剂的其他注射液：

（2）使用 250 mg 的 3-（N-甲酰基-N-羟基氨基）丙基磷酸单钠盐作为注射液的活性成分。

（3）使用 250 mg 的 3-（N-甲酰基-N-羟基氨基）-trans-1-丙烯基磷酸单钠盐作为注射液的活性成分。

（4）使用 500 mg 的 3-（N-乙酰基-N-羟基氨基）-2-羟基丙基磷酸单钠盐作为注射液的活性成分。

（5）使用 250 mg 的 3-（N-甲酰基-N-羟基氨基）-2-羟基丙基磷酸单钾盐作为注射液的活性成分。

制备片剂

用以下混合物形成合适的片剂组分：

3—（N—甲酰基—N—羟基氨基）丙基磷 酸单钠盐	200 mg
甘露糖醇	400 mg
淀粉	50 mg
硬脂酸镁	10 mg

制备胶囊

3—（N—甲酰基—N—羟基氨基）丙基磷 酸单钾盐	300 mg
硬脂酸镁	15 mg

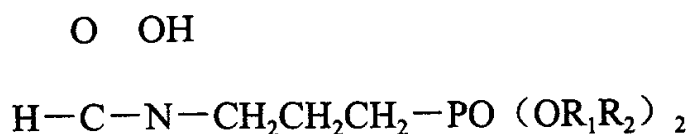
混合目前的组分，然后按照常规方式引入至硬明胶胶囊中。

制备油混悬液

3—（N—乙酰基—N—羟基氨基）—丙基 磷酸单钠盐	200 mg
Lanette-Wax SX [®]	50 mg
软石蜡	100 mg
亮兰 FCF	25 mg

使上述组分与液体石蜡混合，总量为 3 g，以得到灌注制剂。

合成具有以下结构的物质的方法的实施例



其中， $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ 12

$\text{R}_1=\text{H}$ 或 Na^+ ，而 $\text{R}_2=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ 13

$\text{R}_1=\text{H}$ 或 Na^+ ，而 $\text{R}_2=\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ 14

实施例 12：制备 3—（N—甲酰基—N—羟基氨基）—丙基磷酸双十八烷基酯 12

在减压下加热 1 当量的磷胺霉素（FR-31564）和 6 当量的三（十八烷基）—原甲酸，然后在回流下剧烈搅拌 2 小时。减压蒸馏掉甲醇和甲酸十八烷基酯，其中必须将温度保持低于产物的分解温度。在油泵真空中进一步除去挥发性的次要产物，最后得到高度粘稠状的油状产物 12。

（实施该方法时参考：D. A. Nicholson, W. A. Cilley, O. T. Quimby, J. Org. Chem., 1970, 35, 3149-50）。

由磷胺霉素和二—十八烷基酯 12 起始都可得到单酯。

实施例 13：制备 3—（N—甲酰基—N—羟基氨基）—丙基磷酸单十八烷基酯 13

第一种建议:

将 0.21 mmol 膦胺霉素(膦酸)和 0.2 mmol 正十八烷醇溶解在 1—2 ml 吡啶中, 然后向其中滴加 0.67 mmol 的三氯乙腈。在 80℃下加热反应混合物 16 小时, 然后真空浓缩。溶解在水中(用于隔膜过滤未溶解的成分)后, 再减压浓缩溶液, 并在硅胶上对产物进行色谱分离, 其中用乙酸乙酯、乙醇和水作为洗脱剂。在此情况下得到产物 13, 其为粘稠的橡胶样至玻璃样的化合物。(实施该方法时参考: G. B. Brookes, D. Edwards, J. D. I. Hatto, T. C. Smale, R. Southgate, Tetrahedron, 1995, 51, 7999-814)。

第二种建议:

将溶解在乙醇中的 0.2 mmol 二酯 3—(N—甲酰基—N—羟基氨基)—一丙基膦酸双十八烷基酯 13 添加在 1 当量 KOH (乙醇溶液) 中, 然后在回流下沸腾 10 小时。由于引入二氧化碳, 钾盐以碳酸盐的形式沉淀, 并可通过过滤除去。将滤液浓缩至干, 在 P_2O_5 上干燥油状物, 用石油醚洗涤, 产物最后由无水乙醇中通过添加异丙醇来重结晶。(在实施该方法时参考: V. Jagodic, Chem Ber 1960, 93, 2308-13)。

实施例 14: 制备 3—(N—甲酰基—N—羟基氨基)—一丙基膦酸单十六烷基酯 14

14 可按照与 13 相同的方式合成。

00.10.16

说明书附图

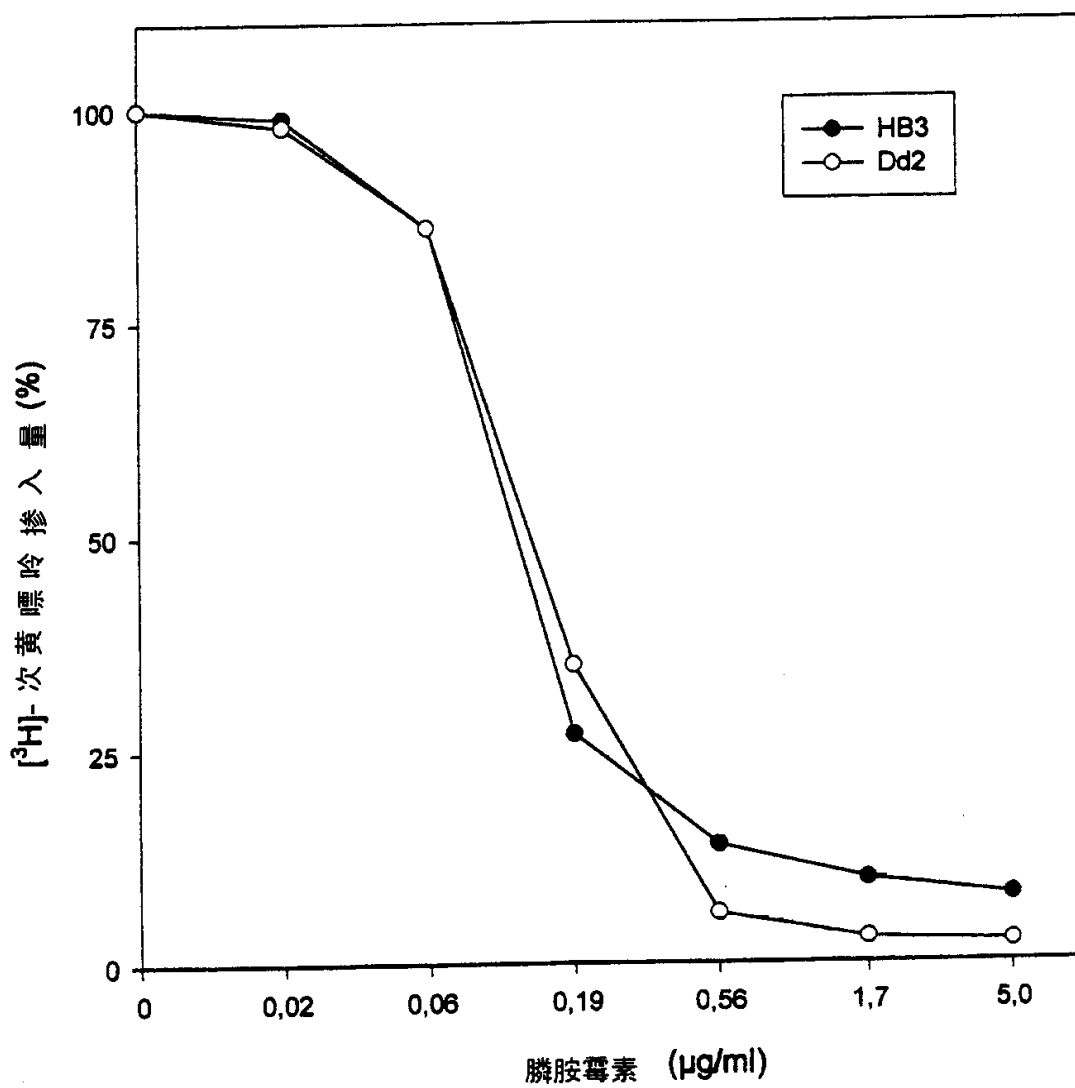


图1