

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen und ihren Salzen, Estern und Amiden zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch mehrzellige Parasiten hervorgerufen werden. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphonsäurederivate, Phosphinoylderivate und Phosphinsäurederivate.

[0002] Filarien verursachen eine Vielzahl von schweren Erkrankungen bei Mensch und Tier wie die „Flussblindheit“ und die „Elephantiasis“, oder die „Herzwurm-Erkrankung“ bei Hunden und Katzen.

[0003] Zurzeit gibt es drei Gruppen von Medikamenten gegen Filarieninfektionen. Zum einen sind dies Wirkstoffe, die „Macrofilarien“ abtöten. Dazu gehört z.B.:

Surmarin (Antrypol)

[0004] Dieser Wirkstoff ist bereits seit 1920 bekannt. Er ist sehr toxisch und besitzt eine Reihe schwerwiegender Nebenwirkungen wie Übelkeit, Anaphylaktischen Schock, Photophobie, Nervenendneuritis, Agranulozytose und Abszessbildung. Die Verwendung ist in den letzten Jahren drastisch zurückgegangen.

[0005] Eine zweite Gruppe tötet sowohl Macrofilarien als auch Microfilarien. Dazu gehören:

Diethylcarbamazine (Heterazan, Banocide, Notezine)

[0006] Diese Wirkstoffe werden hauptsächlich gegen Microfilarien eingesetzt, obwohl sie ebenfalls eine schwache Macrofilarienaktivität besitzt. Als Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit und Kopfschmerzen bekannt.

[0007] Die dritte Gruppe dient zur Bekämpfung von Microfilarien. Dabei werden eingesetzt:

Ivermectin (Mectizan[22,23-dihydroavermectin B1])

[0008] Dieser Wirkstoff zeichnet sich durch geringe Nebenwirkungen aus. Er besitzt jedoch keine Wirkung gegen Macrofilarien. Dies bedeutet, dass nur die Mikrofilarien abgetötet werden, die Macrofilarien überleben. Somit kann eine Infektion lediglich eingedämmt, aber nicht kuriert werden.

Mebendazol (5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbamic acid methyl ester)/Levamisol ((S)-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenyl-imidazo[2.1-6]thiazol)

[0009] Eine Kombination vom Mebandazol/Levamisol führt zu einer Verringerung der Zahl an Microfilarien. Mebandazol wird vom Körper sehr schlecht resorbiert und muss daher in hohen Dosen verabreicht werden. In hohen Dosen besitzt das Medikament jedoch starke Nebenwirkungen. Auch Levamisol besitzt Nebenwirkungen wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Schwindel, Durchfall und Hautausschläge.

[0010] Keines der Mittel aus der 3. Gruppe ist in der Lage Macrofilarien abzutöten, eine Filarieninfektion kann daher nur eingedämmt werden. D.h. der infizierte Organismus muss über längere Zeit immer wieder therapiert werden.

[0011] Einen Impfstoff gegen Filarieninfektionen gibt es zurzeit nicht.

[0012] Auf Grund der z.T. unbefriedigenden Wirkung der existierenden Medikamente zur Bekämpfung von parasitären Helminthen, insbesondere Nematoden, sowie der starken Nebenwirkungen besteht ein akuter Bedarf an neuen Wirkstoffen bzw. neuen Indikationsgebieten bekannter Wirkstoffe, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier.

[0013] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Mittel bereitzustellen, die eine starke Wirksamkeit gegen Infektionen verursacht durch parasitäre Helminthen besitzen, wobei sie wirksam sowohl gegen Microfilarien als auch Macrofilarien eingesetzt werden können und dabei im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

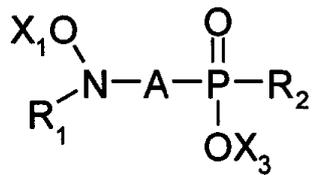
[0014] Überraschend hat sich nun gezeigt, dass diese Aufgabe durch die in Anspruch 1 definierte Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten gelöst wird. Sie besitzen eine hervorragende Wirksamkeit sowohl gegen Macrofilarien als auch gegen Microfilarien. Ferner ist aus klinischen Studien bekannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr geringe Nebenwirkungen besitzen.

[0015] Die Eignung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie einigen ihrer Ester und Salze in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Es ist jedoch bisher ausschließlich ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien bei Mensch und Tier und gegen Pilze bei Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und 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). Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algazide

(US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (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) und als Reagenzien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden. In der DE 27 33 658 A1 ist die Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen beschrieben worden. Allgemein spricht dieses Dokument zwar von einer mikrobiellen Wirksamkeit gegenüber pathogenen Mikroorganismen, aus dem Gesamtzusammenhang wird jedoch deutlich, dass der Begriff synonym für antibakterielle Wirksamkeit verwendet wird.

[0016] Aus WO 99/52515 und WO 02/0835 sind ferner antiparasitäre, antivirale und fungizide Wirksamkeiten von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten bekannt. In diesen Schriften wird allgemein von einer Wirksamkeit gegen ein- und mehrzellige Parasiten berichtet. Beispiele sind jedoch nur für einzellige Parasiten, d.h. Protozoen angegeben. Die Dokumente geben keinerlei Hinweis auf eine besondere Eignung gegen durch Herminthen verursachte Infektionen.

[0017] Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



wobei R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Acyl besteht,

X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl und substituiertem und unsubstituiertem Silyl besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylrest, einem Alkenylrest und einem Hydroxyalkylrest besteht,

R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, und OX₂ besteht,

wobei X₂ und X₃ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkoxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Acyloxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Aride und Salze der Ester.

[0018] Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen gemäß Formel (I), wobei

X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Silyl, besteht,

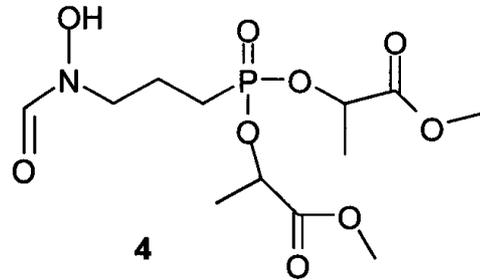
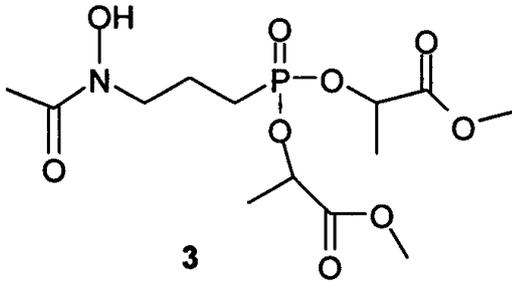
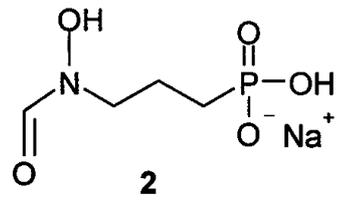
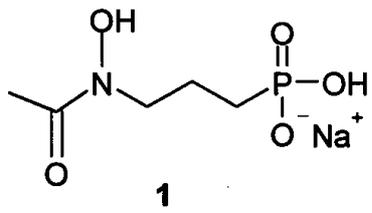
R₂ = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder OX₂ ist und

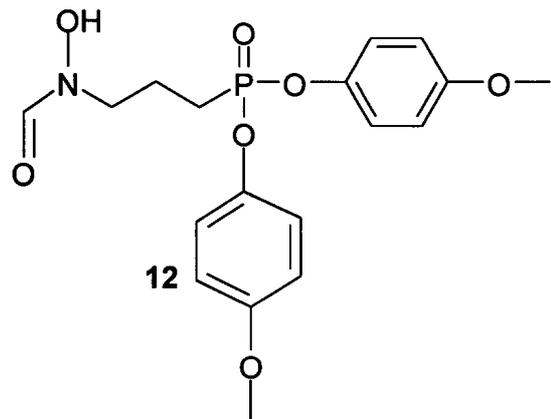
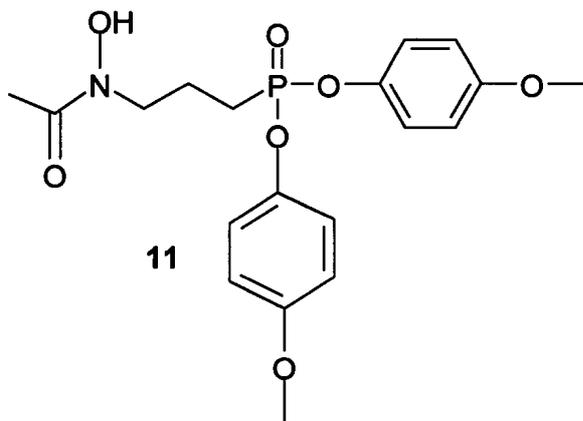
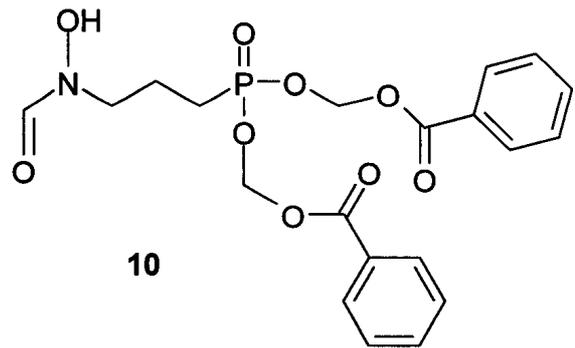
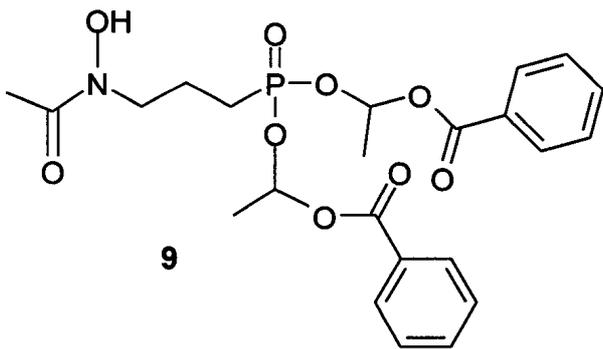
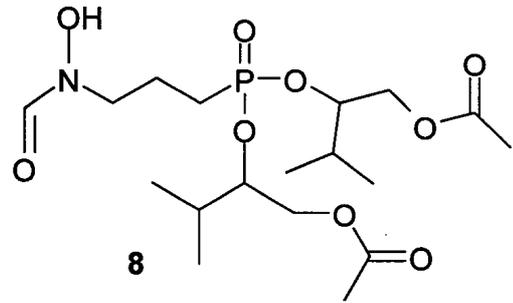
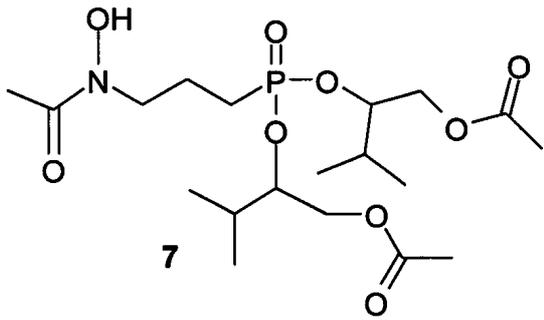
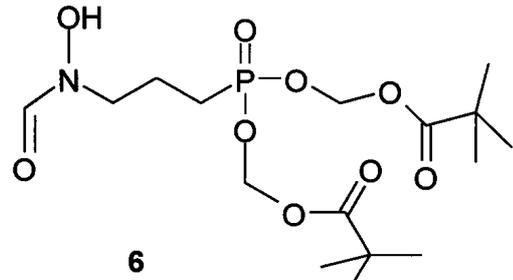
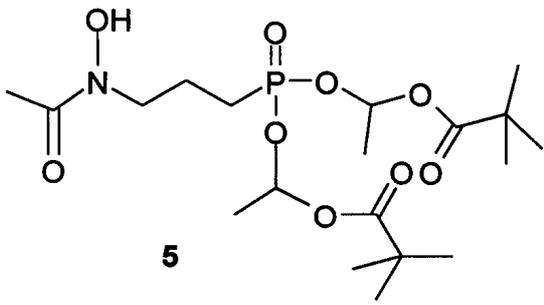
R₁, X₂, X₃ und A die gleiche Bedeutung wie oben haben.

[0019] Besonders bevorzugt ist A eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen, die das Stickstoffatom mit dem Phosphoratom verbindet.

[0020] Insbesondere sind Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, für die R₁ = Acyl, insbesondere ein Formyl oder Acetyl, X₁ = Wasserstoff, R₂ = OX₂ mit X₂ = Wasserstoff, Natrium, Kalium substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkoxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Acyloxy-C₁₋₉-alkyl, in para Stellung substituiertes Phenyl, X₃ = H, Natrium, Kalium, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkoxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Acyloxy-C₁₋₉-alkyl, in para Stellung substituiertes Phenyl und A = Alkyl, Alkenyl oder Hydroxyalkyl ist.

[0021] Ganz besonders gute Ergebnisse wurden mit folgenden Verbindungen erzielt:





[0022] Bei den Verbindungen 3–12 handelt es sich um so genannte „Prodrugs“. Diese werden durch Stoffwechselprozesse in die Verbindungen 1 und 2 umgewandelt. Auf Grund Ihrer höheren Lipophilie werden sie jedoch besser vom Körper aufgenommen, wodurch höhere Plasmaspiegel erreicht werden können.

[0023] Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

[0024] "Acyl" ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Koh-

lensäure, oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen.

[0025] Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

[0026] 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, Propan-sulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbo-nyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

Alkylcarbamoyle (z.B. Methylcarbamoyle etc.); (N-Alkyl)-thiocarbamoyle (z.B. (N-Methyl)thiocarbamoyle etc.); Al-kyrcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

[0027] 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. Benzylloxycarbonylamino 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 Alkanyle zu nen-nen.

[0028] 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 derglei-chen umfassen kann, geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyle 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. Benzylloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyle (z.B. Phenylcarbamoyle, Naphthylcarbamoyle etc.);

Arylglyoxyloyle (z.B. Phenylglyoxyloyle etc.).

[0029] Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoff-teil (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 ara-matische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acy-loxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyle (z.B. Phenylthiocarbamoyle etc.);

Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

[0030] 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, Imidazolyl-propionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

[0031] Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphati-sche Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

[0032] „Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht an-ders definiert, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

[0033] "Hydroxyalkyl" ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

[0034] Zu "Alkenyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige, Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

[0035] Zu "Alkyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert.

[0036] Jede Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkenyl- und Alkylgruppe kann mit Oxo-, Hydroxy- sowie Arylgruppen substituiert sein.

[0037] Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z. B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

[0038] Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl, Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl-, Alkenyl-, Alkyl-, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

[0039] 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.

[0040] zu "Alkyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen, 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 Alkylreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

[0041] Zu "Alkenyl" gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen 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, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl, und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenyl. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

[0042] Zu "Hydroxyalkyl" können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wo bei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel: -(C_nH_{2n-2})(OH)_z wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist für die 1 ≤ z ≤ n gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylgruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxy-hexamethylen) und der gleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Hydroxytrimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

[0043] Vorzugsweise können die Reste X₂ und X₃ so gewählt werden, dass Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) zählen: Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester, Hexadecanylester, Octadecanylester etc.); Aralkylester (Benzylester, Phenylester, Benzhydrylestert, Triylester 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. C₁₋₉-Alkoxy-C₁₋₉-Alkylester (z.B. Ethoxyethylester) C₁₋₉-Acyloxy-C₁₋₉-Alkylester (z.B. Acetoxyethylester) Beim obigen Ester kann der Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Oxo-, Alkyl-, Halogen-, Alkoxy-, Hydroxy-, Nitro- oder dergleichen.

[0044] Bevorzugt sind X₂ und X₃ 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 phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

[0045] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäu-

re, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

[0046] Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , X_3 , oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfasst alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

[0047] Die phosphororganischen Verbindungen nach Formel (I) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber mehrzellige Parasiten, insbesondere gegen Filarien.

[0048] Bevorzugt ist der Einsatz gegen human- und tierpathogenen Filarien der Arten:

Acanthocheilonema spp., insbesondere die Arten *A. dracunculoides*, *A. vitae* (*Dipetalonema vitae*)

Brugia spp., insbesondere die Arten *B. malayi*, *B. timori*, *B. pahangi*, *B. malati*, *B. baveri*, *B. guyanensis*

Cardiofilaria spp.,

Cercopithifilaria spp.,

Chandlerella spp.,

Dipetalonema spp., insbesondere die Arten *D. reconditum*, *D. grassi*, *D. dracunculoides*, *D. setariosum*, *D. arbuta*, *D. sprengi*

Dirofilaria spp., insbesondere die Arten *D. immitis*, *D. repens*, *D. spectans*, *D. striata*, *D. tenuis*, *D. ursi*

Dracunculus spp., insbesondere die Arten *D. medinensis*, *D. insignis*

Elaeophora spp., insbesondere die Arten *E. schneideri*, *E. poeli*

Litosomoides spp., insbesondere die Art *L. sigmodontis*

Loa spp., insbesondere die Art *L. loa*

Mansonella spp., insbesondere die Arten *M. ozzardi*, *M. perstans* (*Dipetalonema perstans*), *M. leopoldi*, *M. lopeensis*, *M. streptocera*, *M. semiclarum*

Meningonema spp., insbesondere die Art *Meningonema peruzzi*

Microfilaria spp., insbesondere die Art *Microfilaria rodhaini*

Monanema spp., insbesondere die Art *Monanema martini*

Onchocerca spp., insbesondere die Arten: *O. volvulus*, *O. lienalis*, *O. gutturosa*, *O. gibboni*, *O. jakutensis*, *O. stilesi*, *O. ochengi*, *O. gamsi*, *O. dewittei japonica*, *O. fasciata*, *O. cervicalis*, *O. armillata*, *O. lupi*, *O. tarsicola*, *O. skrjabini*

Parafilaria spp., insbesondere die Arten *P. bassoni*, *P. bovicola*

Pelecitus spp.

Setaria spp., insbesondere die Arten *S. digitata*, *S. equina*, *S. cervi*

Stephanofilaria spp., insbesondere die Arten *Stephanofilaria zaheeri*

Wuchereria spp., insbesondere die Arten *W. bancrofti*, *W. kalimantani*

[0049] Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich hervorragend zur Behandlung von Lymphatischen Filariosen (Lymphatic Filariasis), Subcutanen Filariosen (Subcutaneous Filariasis) und Serumhöhlen Filariosen (Serous Cavity Filariasis).

[0050] Insbesondere eignen sie sich zur Behandlung der Elephantiasis, Onchocerciasis (Onchozerkose, Flußblindheit), Loiasis (Afrikanische Augenwurmkrankheit, Kalabar-schwellung), Dracunculiasis (Dracunculose, Medinawurm-Infektion), Mansonelliasis, Canine und Feline Dirofilariosen (Herzwurmkrankheit).

[0051] Einsatzgebiete der erfindungsgemäßen Substanzen sind unter anderem die Therapie von Haustieren wie Hunde, Katzen etc., sowie die Therapie von Nutztieren wie Wiederkäuer (z.B. Rinder), Schweine, Kamele, Schafe, Ziegen, Brieftauben, Hühner, Gänse, Enten etc.

[0052] Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf der Messung der Abtötung der Filarien in vivo. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind. Die entsprechenden Tiermodelle wurden angewendet.

[0053] Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

[0054] Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (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, die durch geeignete Auswahl von X_2 und X_3 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanalaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

[0055] Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosie-

zungseinheiten 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.

[0056] Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

[0057] 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.

[0058] Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein, magensäureresistente Umhüllungen, 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.

[0059] Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

[0060] 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.

[0061] 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.

[0062] 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.

[0063] 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, Tetrahydro-furfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

[0064] Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

[0065] 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.

[0066] Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

[0067] Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

[0068] Die Verbindungen können in Kombination mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakteriellen, antiviralen, antimykotischen und antiparasitären Eigenschaften sowie mit Medikamenten zur Behandlung von Wurmerkrankungen 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, mitaufgeführt.

[0069] Insbesondere bevorzugt sind Kombinationen mit antibakteriellen Mitteln, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus β -Lactam-Antibiotika, Kombinationen aus β -Lactam-Antibiotika und β -Lactamase-Hemmern z.B. Clavulansäure/Amoxicillin, Cephalosporine, Tetracycline z.B. Doxycyclin, Aminoglykoside z.B. Gen-

tamycin, Streptomycin, Makrolide z.B. Clarithromycin, Azithromycin, Lincosamide z.B. Clindamycin, Gyrase-Hemmer z.B. Ciprofloxacin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten (insbesondere Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, Pyrimethamin, Dapsone), Glycopeptid-Antibiotika z.B. Vancomycin, Nitrofurane, Nitroimidazole, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Pyrazinamid besteht, sowie mit Mitteln zur Behandlung von Wurmerkrankungen bei Mensch und Tier (Anthelminthika), welche aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus: Mitteln gegen Cestoden (Bandwürmer) wie z.B. Arecoline, Aspidin, Aspidinol, Dichlorophen(e), Embelin, Kosin, Naphthalene, Niclosamide, Pelletierine, Quinacrine,

Mitteln gegen Rundwürmer (Nematoden) z.B. Alantolactone, Amorcecarzine, Amoscanate, Ascaridole, Bephenium, Bitoscanate, Carbon, Tetrachloride, Carvacrol, Cyclobendazole, Diethylcarbamazine, Diphenane, Dithiazanine, Iodide, Doramectin, Dymanthine, Gentian Violet, 4-Hexylresorcinol, Ivermectin, Kainic Acid, Levamisole, Mebendazole, Moxidectin, 2-Naphthol, Oxantel, Papain, Piperazine, Pyrantel, Pyrvinium Pamoate, alpha-Santonin, Stilbazium Iodide, Suramin Sodium, Tetrachloroethylene, Thiabendazole, Thymol, Thymyl N-Isoamylcarbamate, Triclofenol, Piperazine, Urea Stibamine,

Mitteln gegen Plathelminthen (Plattwürmer) z.B. Amoscanate, Amphotalide, Antimony Potassium Tartrate, Antimony Sodium Tartrate, Antimony Sodium Thioglycollate, Antimony Thioglycollamide, Anthiolimine, Becanthonne, Hycanthonne, Lucanthonne Hydrochloride, Niridazole, Oxamniquine, Praziquantel, Stibocaptate, Stibophen, Sodium Antimonygluconate, Tetrachloroethylene, Urea Stibamine, besteht.

[0070] Kombinationen von mehreren der genannten Wirkstoffe sind ebenfalls Bestandteil der vorliegenden Anmeldung.

[0071] 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.

[0072] Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salben 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 Salzer 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, Prämixe, 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.

[0073] 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.

[0074] 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 600 mg/kg vorzugsweise 0,15 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 1 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.

[0075] So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten 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.

[0076] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen wurde in der DE 27 33 658 A1 sowie der WO 02/08235 beschrieben. Der Fachmann ist in der Lage, die Substanzen nach den darin enthaltenen Vorschriften herzustellen.

Beispiel

Effizienz von Fosmidomycin gegen Filarien im Mausmodell

[0077] Die Effizienz von Fosmidomycin gegen Filarien wurde unter Verwendung der Nagetierfilarie Litomoso-

ides sigmodontis im Mausmodell getestet. Zunächst wurden Milben der Art Ornithonyssus bacoti für eine Blutmahlzeit auf südamerikanischen Baumwollratten (Sigmodon hispidus), die mit Litomosoides sigmodontis infiziert waren, angesetzt. Die Milben wurden anschließend für die Infektion von BALB/c-Mäusen verwendet. Die infizierten Mäuse wurden für einen Zeitraum von 4 Wochen täglich mit 100 mg/kg Fosmidomycin durch i.p.-Injektion behandelt. 42 und 63 Tage nach der Infektion wurden je die Hälfte der Tiere getötet.

[0078] Zur Überprüfung der Wirksamkeit wurde die Anzahl und die Länge der Würmer im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe bestimmt. Außerdem wurden die Würmer histologisch untersucht. Die Mikrofilariämie wurde dazu in EDTA-behandeltem peripheren Blut nach Färbung mit Hinkelmanns Lösung bestimmt. Adulte Würmer wurden durch Perfusion der Pleural- und Peritonealhöhlen mit PBS-1% FCS gewonnen. Nach der Längenbestimmung wurden die Würmer unter dem Stereomikroskop untersucht.

[0079] Die Zahl der adulten Würmer war am Tag 42 auf 62% und am Tag 63 auf 58% reduziert. Außerdem waren am Tag 63 keine Mikrofilarien im Blut der behandelten Tiere nachweisbar.

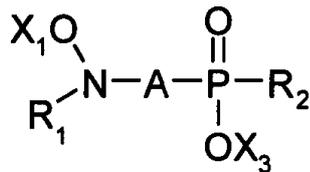
[0080] Die Länge der Würmer war am Tag 42 auf 16% und am Tag 63 auf 21% verkürzt.

[0081] Die histologische Analyse am Tag 63 ergab, daß in den Uteri der weiblichen Würmer die Embryonalentwicklung zu Mikrofilarien gestört war.

[0082] Ein ähnliches Ergebnis wurde erhalten, wenn die infizierten Mäuse für zwei Wochen mit einer Kombination aus 100 mg/kg Fosmidomycin und 30 mg/kg Doxycyclin behandelt wurden. Dabei war die Zahl der adulten Würmer am Tag 42 auf 66% und am Tag 63 auf 62% reduziert. Am Tag 63 waren ebenfalls keine Mikrofilarien im Blut der behandelten Tiere nachweisbar. Die Länge der Würmer war am Tag 42 auf 14% und am Tag 63 auf 17% verkürzt. Die histologische Analyse am Tag 63 ergab ebenfalls eine Störung der Fertilität.

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen entsprechend der allgemeinen Formel (I):



wobei R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, besteht,

X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl und substituiertem und unsubstituiertem Silyl besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylrest, einem Alkenylrest und einem Hydroxyalkylrest besteht,

R₂ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, und OX₂ besteht,

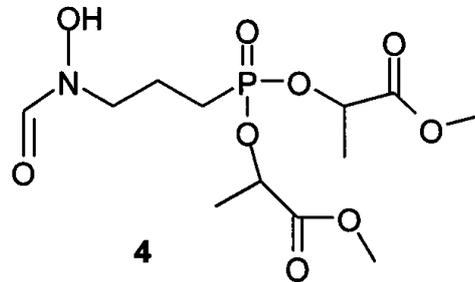
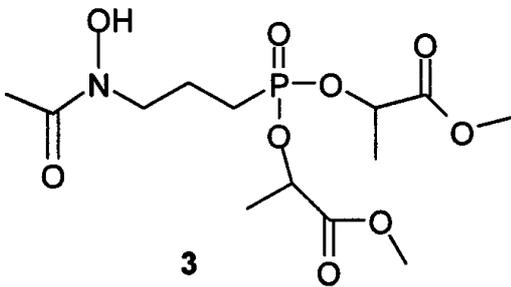
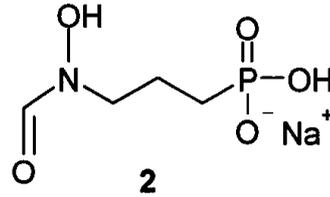
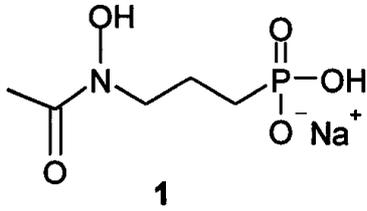
wobei X₂ und X₃ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Alkoxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C₁₋₉-Acyloxy-C₁₋₉-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Aride und Salze der Ester, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch parasitäre Helminthen.

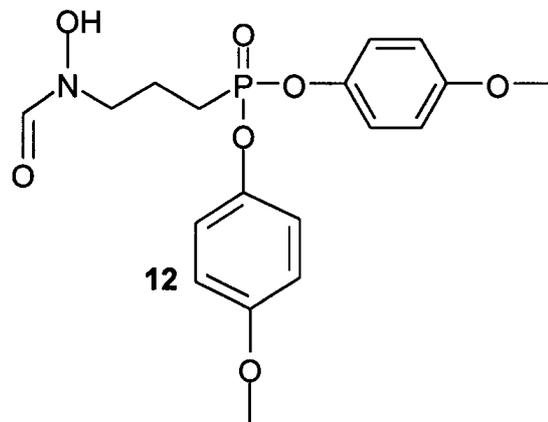
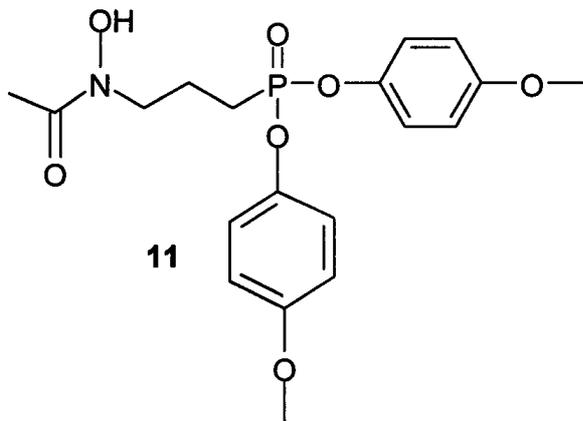
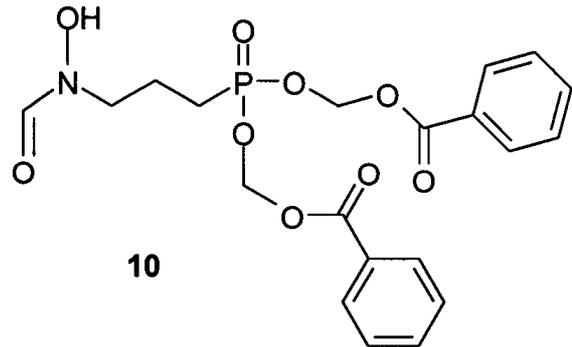
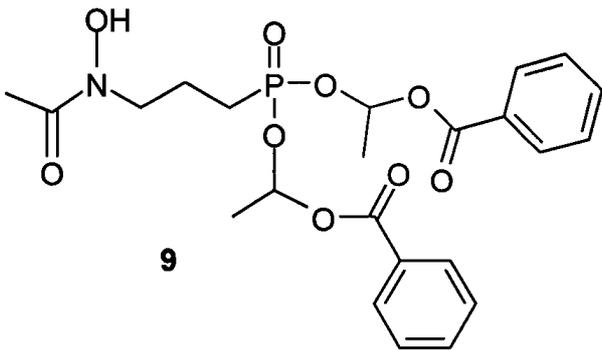
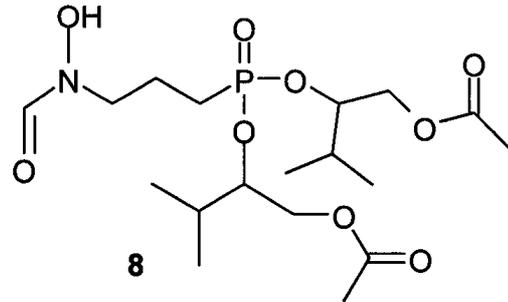
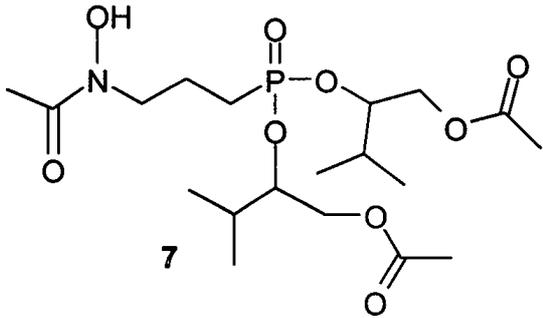
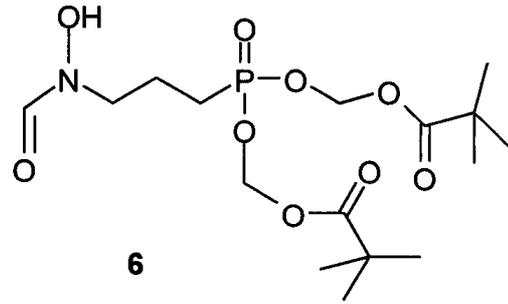
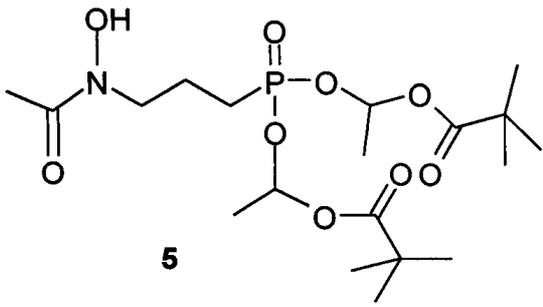
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Silyl, besteht, R₂ = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder OX₂ ist und R₁, X₂, X₃ und A die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass A eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen ist, die das Stickstoffatom mit dem Phosphoratom verbindet.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 = Acyl, insbesondere ein Formyl oder Acetyl, X_1 = Wasserstoff, R_2 = OX_2 mit X_2 = Wasserstoff, Natrium, Kalium substituiertem und unsubstituiertem C_{1-9} -Alkoxy- C_{1-9} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-9} -Acyloxy- C_{1-9} -alkyl, in para Stellung substituiertes Phenyl, X_3 = H, Natrium, Kalium, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-9} -Alkoxy- C_{1-9} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-9} -Acyloxy- C_{1-9} -alkyl, in para Stellung substituiertes Phenyl und A = Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus folgender Gruppe ausgewählt ist:





6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Nematoden der Familie Filarioidea.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Infektion durch einen oder mehrere Organismen ausgelöst ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus *Acanthocheilonema* spp., insbesondere die Arten *A. dracunculoides*, *A. vitae* (*Dipetalonema vitae*)

Brugia spp., insbesondere die Arten *malayi*, *B. timori*, *B. pahangi*, *B. malati*, *B. baveri*, *B. guyanesis*
Cardiofilaria spp.,
Cercopithifilaria spp.,
Chandlerella spp.,
Dipetalonema spp., insbesondere die Arten *D. reconditum*, *D. grassi*, *D. dracunculoides*, *D. setariosum*, *D. arbuta*, *D. sprengi*
Dirofilaria spp., insbesondere die Arten *D. immitis*, *D. repens*, *D. spectans*, *D. striata*, *D. tenuis*, *D. ursi*
Dracunculus spp., insbesondere die Arten *D. medinensis*, *D. insignis*
Elaeophora spp., insbesondere die Arten *E. schneideri*, *E. poeli*
Litosomoides spp., insbesondere die Art *L. sigmodontis*
Loa spp., insbesondere die Art *L. loa*
Mansonella spp., insbesondere die Arten *M. ozzardi*, *M. perstans* (*Dipetalonema perstans*), *M. leopoldi*, *M. lopeensis*, *M. streptocera*, *M. semiclarum*
Meningonema spp., insbesondere die Art *Meningonema peruzzi*
Microfilaria spp., insbesondere die Art *Microfilaria rodhaini*
Monanema spp., insbesondere die Art *Monanema martini*
Onchocerca spp., insbesondere die Arten: *O. volvulus*, *O. lienalis*, *O. gutturosa*, *O. gibboni*, *O. jakutensis*, *O. stilesi*, *O. ochengi*, *O. garmsi*, *O. dewittei japonica*, *O. fasciata*, *O. cervicalis*, *O. armillata*, *O. lupi*, *O. tarsicola*, *O. skrjabini*
Parafilaria spp., insbesondere die Arten *P. bassoni*, *P. bovicola*
Pelecitus spp.
Setaria spp., insbesondere die Arten *S. digitata*, *S. equina*, *S. cervi*
Stephanofilaria spp., insbesondere die Arten *Stephanofilaria zaheeri*
Wuchereria spp., insbesondere die Arten *W. bancrofti*, *W. kalimantani*, besteht.

8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von Lymphatischen Filariosen (Lymphatic Filariasis), Subcutanen Filariosen (Subcutaneous Filariasis) und Serumhöhlen Filariosen (Serous Cavity Filariasis).

9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Elephantiasis, Onchocerciasis (Onchozerkose, Flußblindheit), Loiasis (Afrikanische Augenschwermkrankheit, Kalabarschwellung), Dracunculose (Medinawurm-Infektion), Mansonellosis, Canine und Feline Dirofilariosen (Herzwurmkrankheit).

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe die aus antibakteriellen Mitteln, Mittel gegen Cestoden (Bandwürmer), Mitteln gegen Rundwürmer (Nematoden) und Mitteln gegen Plathelminthen (Plattwürmer) besteht, verwendet wird.

11. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in Form einer pharmazeutischen Formulierung verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen