



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: **2004130284/04**, **24.02.2003**

(30) Приоритет: **08.03.2002 EP 02005233.8**

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2005 Бюл. № 13**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **08.10.2004**

(86) Заявка РСТ:
EP 03/01839 (24.02.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/07644 (18.09.2003)

Адрес для переписки:
**105064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
 Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
 Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину**

(71) Заявитель(и):
Байер Бизнес Сервисес ГмбХ (DE)

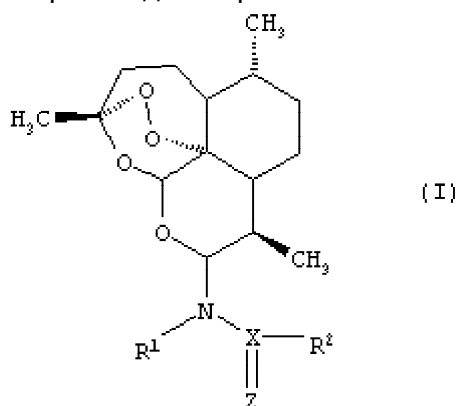
(72) Автор(ы):
ХЭЙНС Ричард К. (CN)

(74) Патентный поверенный:
Квашнин Валерий Павлович

(54) **АНТИПАРАЗИТАРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРТЕМИЗИНИНА (ЭНДОПЕРОКСИДЫ)**

Формула изобретения

1. Производные артемизинина общей формулы I



или их соли, или их сольваты, или сольваты их солей,

в которых R^1 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил;

X означает атом углерода, атом серы, сульфоксидную группу S=O или группу PR^3 , $P-O-R^3$ или $P-N(R^4)-R^3$, где R^3 и R^4 каждый независимо друг от друга означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил;

Z означает атом кислорода, атом серы или группу NR^5 , где R^5 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил; и

R^2 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, или группу $N(R^6)_2$, $NHNH_2$, NR^6NHR^6 или $NR^6N(R^6)_2$, или группу OR^6 или SR^6 , где каждый R^6 независимо означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, или 10 α -дигидроартемизинил, или R^2 означает группу OR^7 или NR^6R^7 , где R^6 имеет указанные выше значения, а R^7 означает связь, присоединенную как заместитель к R^5 вместе с промежуточной группой $-X=Z-$ с образованием необязательно замещенной гетероциклической группы, где Z означает группу NR^5 , или R^7 означает связь, присоединенную как заместитель к R^1 вместе с промежуточной группой $-N-X(=Z)-$ с образованием необязательно замещенной гетероциклической группы.

2. Производные артемизинина по п.1, в которых R^1 означает атом водорода, метил, этил или более длинную алкильную цепь, или разветвленный алкил, содержащий до 9 атомов углерода, предпочтительно атом водорода, метил или этил.

3. Производные артемизинина по п.1, в которых X означает атом углерода, атом серы, или группу PR^3 , $P-O-R^3$ или $P-N(R^4)-R^3$, где R^3 и R^4 каждый независимо друг от друга означает C_{6-18} -арил или 5-10-членный C-связанный гетероарил, или 5-10-членный гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей атомы галогена, гидроксильные, C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил, C_{1-4} -галоалкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галоалкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} -алкил)амино и карбокси.

4. Производные артемизинина по п.1, в которых Z означает атом кислорода или группу NR^5 , где R^5 означает атом водорода, метил, этил или более длинную алкильную цепь, или разветвленный алкил, содержащий до 9 атомов углерода, или C_{6-18} -арил или 5-10-членный C-связанный гетероарил, или 5-10-членный гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей атомы галогена, гидроксильные, C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил, C_{1-4} -галоалкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галоалкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} -алкил)амино и карбокси.

5. Производные артемизинина по п.1, в которых R^2 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, или группу OR^6 , SR^6 , NH_2 , NHR^6 или $N(R^6)_2$, где каждый R^6 независимо означает метил, этил или более длинную алкильную цепь, или разветвленный алкил, содержащий до 9 атомов углерода, или означает C_{6-18} -арил или 5-10-членный C-связанный гетероарил, или 5-10-членный гетероцикл- C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей атомы галогена, гидроксильные, C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил, C_{1-4} -галоалкил, C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галоалкокси, амино, C_{1-4} -алкиламино, ди(C_{1-4} -алкил)амино и карбокси.

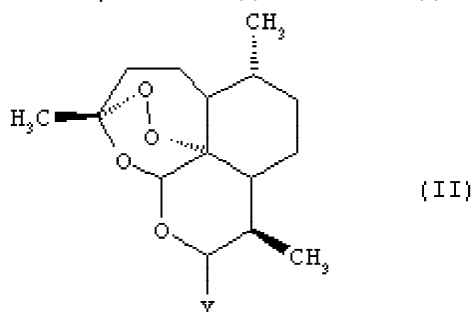
6. Производные артемизинина по п.1, в которых R^1 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, предпочтительно атом водорода или алкил, более предпочтительно атом водорода или метил, или этил; X означает атом углерода, фосфора или серы, предпочтительно атом углерода или серы; Z означает атом кислорода или группу NR^5 , где R^5 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, предпочтительно атом кислорода; и R^2 означает группу OR^6 , SR^6 , NH_2 , NHR^6 или $N(R^6)_2$, где каждый R^6 независимо означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил или аралкил, или 10 α -дигидроартемизинил, предпочтительно атом водорода или необязательно замещенный алкил или арил, более предпочтительно R^2 означает группу NH_2 или NHR^6 , где R^6 означает алкил, или группу $N(R^6)_2$, где R^6 означает одинаковые или различные алкильные группы.

7. Производные артемизинина по п.1, в которых R^1 означает атом водорода, X означает сульфоксидную группу $S=O$, Z означает атом кислорода, и R^2 означает группу NH_2 ; или в

которых R^1 означает атом водорода, X означает атом углерода, Z означает группу NH, и R^2 означает группу NHR^6 , где R^6 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, циклоалкил, арил или аралкил; или в которых R^1 означает атом водорода, X означает атом углерода, Z означает атом кислорода, и R^2 означает группу NHR^6 , где R^6 означает атом водорода или необязательно замещенный алкил, циклоалкил, арил или аралкил.

8. Производные артемизинина по любому из пп.1-7 для использования в лечении и/или профилактике болезни.

9. Способ получения производных артемизинина общей формулы I по любому из пп.1-7, включающий взаимодействие соединения общей формулы II



в котором Y означает группу, содержащую атом кислорода, присоединенный к атому углерода артемизининового ядра и также к атому водорода или триметилсилильной группе, с подходящим галогенирующим агентом с образованием соединения общей формулы II, в котором Y означает атом галогена; и, при необходимости, взаимодействие полученного таким образом соединения общей формулы II с амином общей формулы $R^1NHX(=Z)R^2$, где R^1 , R^2 , X и Z имеют указанные в любом из предыдущих пунктов значения, с образованием соединения общей формулы I.

10. Применение производного артемизинина по любому из пп.1-7 для лечения и/или профилактики болезни, вызванной заражением паразитом.

11. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики болезни, вызванной заражением паразитом, включающая носитель и, в качестве активного ингредиента, соединение по любому из пп.1-7.

12. Способ лечения болезни, вызванной заражением паразитом, включающий введение нуждающемуся в таком лечении "хозяину" терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7.