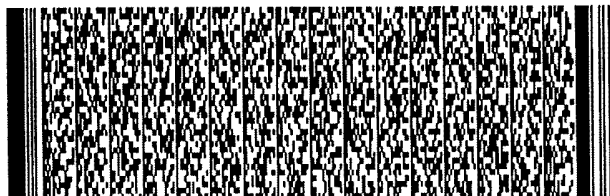


申請日期：	92.3.17	IPC分類
申請案號：	92109875	C07D493/18; A61K31/357

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200400964

一、 發明名稱	中文	抗寄生蟲之青蒿素(artemisinin)衍生物(內過氧化物)
	英文	Antiparasitic artemisinin derivatives (endoperoxides)
二、 發明人 (共1人)	姓名 (中文)	1. 海理查
	姓名 (英文)	1. Richard K. HAYNES
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 香港清水灣大學路1號
	住居所 (英文)	1. House 2, 1 University Road, Clear Water Bay, Hong Kong, China
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 德商拜耳廠股份有限公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. Bayer Aktiengesellschaft
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人 (中文)	1. 白羅夫 2. 羅勞斯
	代表人 (英文)	1. Dr. Rolf Braun 2. Dr. Klaus Reuter



92076(9bA1Kk).p1d

一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

歐洲專利公約(EPC) E02002/03/08 02005233.8

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明(1)

本發明關於某些新穎的青蒿素 C-10 取代衍生物、其製備方法、其使用於受到寄生蟲感染之疾病治療及/預防以及含有此等 C-10 取代衍生物之醫藥組成物。

瘧疾係為今日世界最重要的寄生蟲疾病。遍及全球
5 將近 2 億 7 千萬人受到瘧疾感染，其中每年約 2 百萬人死亡。藉著在受感染的紅血球表面上表現變異性抗原，寄生蟲產生複雜殘存機制之能力使得寄生蟲避免宿主對抗此等抗原免疫回應之毀滅性作用成為可能。此外，瘧疾感染之增加率係由於瘧原蟲(Plasmodium falciparum)
10 之氯奎寧抗藥株(chloroquine-resistant strains)及其他多重抗藥株(multi-drug resistant strains)擴散之緣故。

於動物健康領域中，寄生蟲疾病係為主要問題，尤其是功能上與瘧疾有關之疾病。舉例來說，新包蟲症(neosporosis)係為一種用以描述動物中由新包蟲種
15 (species Neospora)(尤其是新包蟲(Neospora caninum))寄生引起之疾病的用語。新包蟲感染已知出現在狗、牛、綿羊、山羊及馬中。

新包蟲種(含新包蟲)之最終宿主係為未知，此外，寄生之完全發展週期尚未瞭解。然而，無性生殖階段
20 (已知為分裂生殖)及單細胞速殖子(tachyzoite)/緩殖子(bradyzoite)階段之行為已清楚。速殖子係為大小約 3-7 x 1-5 毫米之受感染的單細胞寄生階段(形成於稱為縱二分裂法(endodyogeny)之細胞內增殖階段)。經由速殖子之增殖較佳在諸如肌肉或神經細胞之胞器中進行。於感
25 染後引起之病理症狀主要與此等組織有關。於狗中自然

五、發明說明 (2)

感染約 5 至 6 週後，該疾病之症狀係為受到神經元細胞發炎以及後腿伸直過度增加趨向所引起之過敏性。組織病理學機能障礙在神經系統中(較佳在腦部及脊椎神經)是明顯的。廣泛非化膿性發炎、膠質瘤及單核細胞(巨噬菌、淋巴球、原生質細胞)之周圍血管滲透佔支配地位，且在嗜伊紅血球及嗜中性白血球中亦是部分明顯的。在肌肉系統中，巨觀上觀察到之壞死及退化的變化出現。除了多少有些強烈發展之萎縮外，長灰白色的縱向條紋是明顯的。

10 在加州及澳大利亞，新包蟲感染似乎為牛流產之主要原因。該疾病於牛中之症狀與狗中症狀類似。隔代遺傳是明顯的，在後腿處(部分在全部四條腿中)可觀察到關節反射作用變弱及輕度癱瘓。組織病理學照片與狗類似；主要為非膿性腦膜炎及脊髓炎。

15 關於適合對抗新包蟲症化合物之活體內資料是稀少的，因為仍必須發展適當的活體內測試系統。只要治療當時是可預防疾病的(即治療係於感染前開始)，則磺胺嘧啶(sulfadiazin)(經飲用水施藥)對於試驗上受感染的鼠類是有效的。於狗中，倘若提早開始(即在最初臨床症狀出現為神經元發炎結果)，以磺胺嘧啶及克林達黴素(clindamycin)之治療卻是成功的。

20 球蟲症(coccidiosis)，一種小腸之感染疾病，在人體中相當難診斷(其係受到腹同形孢子蟲(Isospora belli)引起。然而，人類亦為至少二種囊腫形成球蟲種(豬-人肉包蟲(Sarcocystis suihominis)及牛-人肉包蟲(S.

五、發明說明 (3)

bovihominis))之最終宿主。消費含有此一囊腫之生的或未適當煮過的豬肉或牛肉可能造成嚴重的腹瀉。球蟲(頂復門(Phylum Apicomplexa), 愛美球蟲亞目(suborder Eimeriina))係為具有幾乎征服每一種後生動物之最成功的寄生性原生動物族群。就人類而言最重要者為寄生於家庭動物之 60-100 種, 且在一些情況中可能引起尤其家禽中(然而亦可在小羊、小牛、小豬、兔子及其他動物中(請參見表 A))之嚴重的損害。

10 表 A: 家庭動物中之腸球蟲症原因

動物	愛美球蟲及/或腹同形孢子蟲種之數目*)	最重要的致病及/或極常見的種(E=Eimeria, I=Isospora)
雞(<u>Gallus gallus</u>)	7	<u>E. tenella</u> (柔嫩愛美球蟲)、 <u>E. necatrix</u> (毒害愛美球蟲)、 <u>E. maxima</u> (巨型愛美球蟲)、 <u>E. acervulina</u> (堆型愛美球蟲)
火雞 (<u>Meleagris Gallopavo</u>)	7	<u>E. meleagritidis</u> (火雞和緩愛美球蟲)、 <u>E. adenocides</u> (腺型愛美球蟲)
鵝(<u>Anser anser</u>)	6	<u>E. anseris</u> (鵝愛美球蟲)、 <u>E. truncata</u> (截形愛美球蟲)、 <u>E. nocens</u> (有害愛美球蟲)、 <u>E. kotlani</u> (科藍尼愛美球蟲)
鴨(<u>Anas platyhynchos</u>)	3	<u>Tyzzzeria perniciosus</u> (惡性泰澤球蟲)、 <u>E. anatis</u> (鴨愛美球蟲)
鴿子(<u>Columba livia</u>)	2	<u>E. columbarum</u> (鴿愛美球蟲)、 <u>E. labbeana</u> (拉氏愛美球蟲)
兔(<u>Oryctolagus cuniculus</u>)	11(12)	<u>E. intestinalis</u> (腸愛美球蟲)、 <u>E. flavescens</u> (兔愛美球蟲)、 <u>E. stiedae</u> (斯氏愛美球蟲)、 <u>E.</u>

五、發明說明(4)

		<u>magna</u> (大型愛美球蟲)、 <u>E. perforans</u> (穿孔愛美球蟲)
綿羊(<u>Ovis aries</u>)	11(16)	<u>E. ovinoidalis</u> (類綿羊愛美球蟲)、 <u>E. ahsata</u> (阿薩塔愛美球蟲)、 <u>E. ovina</u> (綿羊愛美球蟲)
山羊(<u>Capra hircus</u>)	12(15)	<u>E. ninakohlyakimovae</u> (柯雅二氏愛美球蟲)、 <u>E. arloingi</u> (阿氏愛美球蟲)
牛(<u>Bos taurus</u>)	12(15)	<u>E. zuemii</u> (邱氏愛美球蟲)、 <u>E. bovis</u> (牛愛美球蟲)、 <u>E. auburnensis</u> (褐愛美球蟲)
豬(<u>Sus scrofa</u>)	7(14)	<u>I. suis</u> (豬孢子球蟲)、 <u>E. deblickei</u> (蒂氏愛美球蟲)、 <u>E. scabra</u> (粗糙愛美球蟲)
狗(<u>Canis familiaris</u>)	5	<u>I. canis</u> (犬孢子球蟲)、 <u>I. (Cystispora) burrowsi</u> (葡氏孢子球蟲)
貓(<u>Felis catus</u>)	2+6	<u>I. felis</u> (貓孢子球蟲)、 <u>I. rivolta</u> (犬日形孢子球蟲)為最終宿主； <u>Sarcocystis bovifelis</u> (肉孢子球蟲)、 <u>S. ovifelis</u> (歐氏肉孢子球蟲)、 <u>S. fusiformis</u> (福氏肉孢子球蟲)、 <u>S. muris</u> (慕氏肉孢子球蟲)、 <u>S. cuniculi</u> (穴道肉孢子球蟲)、 <u>Toxoplasma gondii</u> (弓蟲)

*)參照 Pellerdy(1974)、Eckert 等人(1995b, Levine and Ivens(1970)及 Mehlhorn 1988)

- 大部分致病種係嚴格地具宿主特異性。其可具有複
- 5 雜的生活週期，其中有二個無性生殖階段(分裂生殖或無卵核受精及孢子生殖)及一個有性發展階段(配子生殖

五、發明說明 (5)

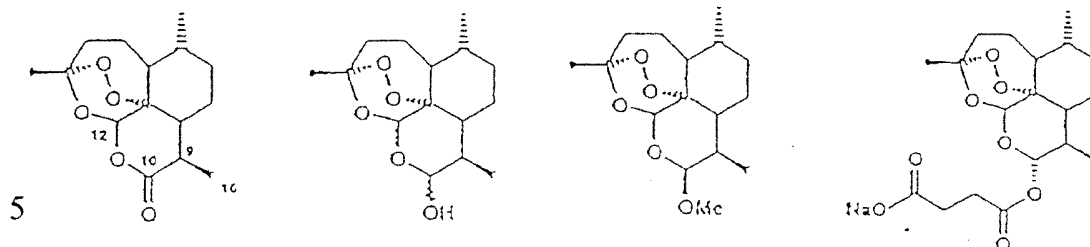
(gametogony))。鑒於球蟲症之主要重要性，許多評論文章是可利用的(例如由 Davies 等人(1963)、Hammond 及 Long(1973)、Hammond 及 Long(1982, 1990)及 Pellerdy(1974)所著者)。經濟上重要的種有時於對藥用
5 活性成分之感受性極不同。對醫用藥劑不同發展階段之感受性有時亦極大差異。

就使用藥物而論，預防係為家禽中主要的方法，其中症狀直到發病率提高階段出現，且治療法係為哺乳動物之主要策略(McDougald, 1982)。聚醚抗生素及磺胺
10 劑(就藥劑中)目前係用於此治療及預防。然而，愛美球蟲之抗藥株已出現，且目前抗藥性是嚴重的問題。因此，新藥是迫切需要的。考慮到病原體及宿主之多樣性，沒有供鑑定及測試抗球蟲劑用之"理想模式"。舉例來說，大部分用以防止家禽球蟲症之許多物質不是充分
15 有效的或對於抗球蟲是甚至完全無效的(Haberkorn 及 Mundt; 1989; Haberkorn 1996)。關於用於動物中抗球蟲效力、免疫等之活性成分之測試，已發表許多工作及多組用法說明。一個特別重要及廣泛的實例為目前由 Eckert 等人發表方法之調查。

20 化合物青蒿素，亦已知為青蒿素(qinghaosu)(1)，係為出現在黃花蒿(Artemisia annua)中之四環 1,2,4-三噁烷。青蒿素及其衍生物二氫青蒿素(dihydroartemisinin)(2)、青蒿甲醚(artemether)(3)及青蒿琥珀酸鈉(sodium artesunate)(4)已用於治療瘧疾。

25

五、發明說明(6)



青蒿素1

二氫青蒿素2

青蒿甲醚3

青蒿琥珀酸鈉4

許多團體建議已提出不同的作用模式以說明青蒿素及其衍生物於治療瘧疾之作用 (Posner 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3537; Posner 等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5885; Posner 等人, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2273)。然而, 不論真正的作用模式為何, 所有目前的衍生物遭受到不良的口服生物可利用性及不良的安定性 (Meshnick 等人, *Parasitology Today* 1996, 12, 79), 尤其是由二氫青蒿素製得之'第一代'醚類及酯類青蒿甲醚及青蒿琥珀酸鈉。針對青蒿素及衍生物進行之廣泛化學研究顯示不安定性之原因係為青蒿素本身或所有目前常用的衍生物(青蒿甲醚、青蒿乙醚(arteether)及青蒿琥珀酸酯)之代謝物(即二氫青蒿素)易開啟的三噁烷部分。開環作用將提供自由的過氧化氫(其易受到還原作用影響)。此基團之移除確定藥物活性隨著還原產物轉變為去氧代謝物而破壞。為了使開環作用更不易, 於 C-10 處之氧原子可經移除以提供 10-去氧二氫青蒿素, 或者以其他基團取代, 且此已提供所謂'第二代'化合物

五、發明說明 (7)

(通常為 10-去氧青蒿素衍生物)之基礎。此外，青蒿素衍生物亦已在 C-9 處以各種取代基製備。

其中以胺基團取代在 C-10 處之氧原子之青蒿素衍生物亦已知。舉例來說，Yang 等人(*Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 1791-1794)合成 10 種新的青蒿素衍生物(其中在 C-10 處之氧原子係以基團-NHAr 取代，其中 Ar 代表苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-羧苯基或 4-羧苯基基團)。此等化合物經測試活體抗伯氏瘧原蟲(*Plasmodium berghei*)K173 株之活體活性，且據發現有效。

WO 00/04024 揭示另外的青蒿素之 C-10 取代衍生物。

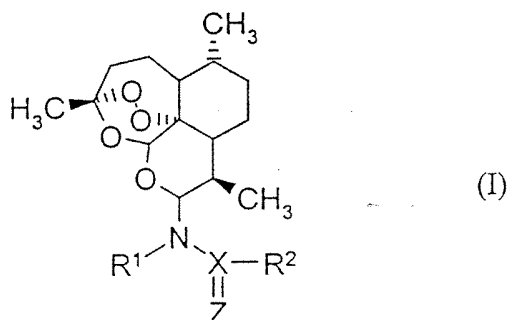
雖然目前的青蒿素是成功的，但有與安定性、生物安定性及潛在神經毒性有關之問題。亦有使青蒿素衍生物展現抗各種寄生蟲廣泛活性範圍之需求。

目前已發現某些青蒿素之 C-10 取代衍生物對於治療受到寄生蟲感染之疾病有效。此等化合物對於受到瘧原蟲屬、新包蟲屬或愛美球蟲屬之寄生蟲(尤其是分別造成瘧疾、新包蟲症及球蟲症之瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、新包蟲(*Neospora caninum*)及柔嫩愛美球蟲(*Eimeria tenella*))感染所引起之疾病特別有效。

本發明係提供一種通式(I)之化合物

25

五、發明說明(8)



5

或其鹽類或其溶劑合物或其鹽類之溶劑合物，

其中

R^1 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、
環烷基、芳基或芳烷基基團；

- 10 X 代表碳氧子、硫氧子、亞碲基團 $S=O$ 或基團 PR^3 、 $P-O-R^3$ 或 $P-N(R^4)-R^3$ ，其中 R^3 及 R^4 每一獨立地代表
氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷
基、芳基或芳烷基基團；

- 15 Z 代表氧原子、硫氧子或基團 NR^5 ，其中 R^5 代表氫原
子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、
芳基或芳烷基基團；且

- R^2 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、
環烷基、芳基或芳烷基基團、或基團 $N(R^6)_2$ 、
 $NHNR^6$ 、 NR^6NHR^6 或 $NR^6N(R^6)_2$ 、或基團 OR^6 或
20 SR^6 ，其中每一 R^6 獨立地代表氫原子或視情況經取
代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基
團、或 10α -二氫青蒿基基團，或 R^2 代表基團 OR^7
或 NR^6R^7 ，其中 R^6 代表如上定義之基團，且 R^7 代
表經連接作為 R^5 與中間基團 $-X=Z-$ 一起形成視情況
25 經取代的雜環基團之取代基之鍵，其中 Z 代表基

五、發明說明(9)

團 NR^5 ，或 R^7 代表經連接作為 R^1 與中間基團 $-\text{N}-\text{X}(=\text{Z})-$ 一起形成視情況經取代的雜環基團之取代基之鍵。

- 5 適合的鹽類包含酸加成鹽，且此等可藉適合的式 I 化合物與適合的酸(例如有機酸或礦物酸)反應而形成。藉著與礦物酸反應而形成之酸加成鹽為特佳，尤其是藉著與氫氯酸或氫溴酸反應而形成之鹽類。

- 根據本發明之溶劑合物為藉著與溶劑分子配位形成
10 固態或液態絡合物之任一此種形式化合物。水合物為藉著與水分子配位而形成之特殊形式的溶劑合物。

- 任一種烷基、烯基或炔基基團(除非特別指明)可為直鏈或分支鏈的，且可含有至多 12 個，較佳至多 6 個，特別地為至多 4 個碳原子。較佳的烷基基團為甲
15 基、乙基、丙基及丁基。較佳地，任一種烯基或炔基基團不是烷-1-烯基或烷-1-炔基基團。換言之，較佳應有至少一個亞甲基基團 $-\text{CH}_2-$ 或類似的 sp^3 混成中心(介於形成部分雙或參 C-C 鍵之碳原子與該基團所連接之氮原子間)。較佳的烯基及炔基基團包含丙烯基、丁烯
20 基、丙炔基及丁炔基基團。當烷基部分形成另一基團之部分時(例如芳烷基基團之烷基部分)，其較佳含有至多 6 個，特別地至多 4 個碳原子。較佳的烷基部分為甲基及乙基。

- 芳基基團可為任一種芳族烴基團，且可含有 6 至
25 24 個，較佳 6 至 18 個，更佳 6 至 16 個，特別地 6 至

五、發明說明 (11)

系統中一碳原子而結合於通式 I 化合物之四環 1,2,4-三噁烷部分之雜芳基基團。

雜環基團可為任一種含有至少一個雜原子且可為飽和或部分地或完全地飽和之芳族單環狀或多環狀環系統。因此，"雜環"一詞代表如上定義之雜芳基基團以及非芳族雜芳基基團。較佳地，雜芳基基團為 3 員至 18 員(更佳為 3 員至 14 員，特別地為 5 員至 10 員)含有至少一個選自氧、硫及氮原子中之雜原子之芳族環系統。較佳的雜環基團包含以上列舉之特殊雜芳基基團以及吡喃基、哌啶基、吡咯啶基、二噁烷基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、嗎啉基砜基、四氫異喹啉基及四氫呋喃基基團。

雜環基烷基基團可為任一種以雜環基團取代之烷基基團。較佳地，雜環部分係為 3 員至 18 員(更佳為 3 員至 14 員，特別地為 5 員至 10 員)如上定義之雜環基團，且烷基部分為 C_{1-6} 烷基，較佳為 C_{1-4} 烷基，特別地為甲基基團。

胺基酸可為任一種 α -胺基酸，例如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、酥胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、甲硫胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺、離胺酸、羥離胺酸、精胺酸、組胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸或苯甘胺酸，且同時包含 D-及 L-組態。胺基酸酯可為此類胺基酸之任一種酯，以烷基酯(尤其是 C_{1-4} 烷基酯)為特佳。

五、發明說明 (12)

當以上取代基任一者經指定為視情況選用時，視情況存在之取代基團可為習用於醫藥化合物發展及/或此等化合物改質以影響其結構/活性、安定性、生物活性或其他性質者中之任一或更多種。此等取代基之實例包含例如鹵素原子、硝基、氰基、羥基、環烷基、烷基、烯基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、甲醯基、烷氧基羰基、羧基、烷醯基、烷硫基、烷、烷基亞砷基、烷基砷基、烷基磺酸基、芳基亞砷基、芳基砷基、芳基磺酸基、胺甲醯基、烷基醯胺基、芳基、雜環及烷基取代或芳基取代之雜環基團。當以上取代基任一者代表或含有烷基或烯基取代基團時，其可為直鏈或分支鏈的且可含至多 12 個，較佳至多 6 個，特別地至多 4 個碳原子。環烷基基團或部分可含有 3 至 8 個，較佳 3 至 6 個碳原子。芳基基團或部分可含有 6 至 10 個碳原子，以苯基基團為較佳。雜環基團或部分可為如上定義之 5 員至 10 員環系統。鹵素原子可為氟、氯、溴或碘原子，且任一含有鹵部分之基團(例如鹵烷基基團)因而可含有此等鹵素原子中之任一或多種。

20 在一方面，較佳地， R^1 代表氫原子、甲基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之較長鏈烷基基團或分支鏈烷基基團，較佳為氫原子、甲基基團或乙基基團。

在另一較佳方面，X 代表碳氧子、硫氧子或基團 PR^3 、 $P-O-R^3$ 或 $P-N(R^4)-R^3$ ，其中 R^3 及 R^4 每一獨立地
25 代表 C_{6-18} 芳基基團或 5 員至 10 員碳結合之雜芳基基團

五、發明說明 (13)

或 5 員至 10 員雜環基- C_{1-6} 烷基基團，其係視情況以一或多個選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基取代。較佳地，X 代表碳原子或硫原子。

在又一較佳方面，Z 代表氧原子或基團 NR^5 ，其中 R^5 代表氫原子、甲基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之較長鏈烷基基團或分支鏈烷基基團、或 C_{6-18} 芳基基團或 5 員至 10 員碳結合之雜芳基基團或 5 員至 10 員雜環基- C_{1-6} 烷基基團，其係視情況以一或多種選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基取代。

在另一較佳方面， R^2 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團、或基團 OR^6 、 SR^6 、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ ，其中每一 R^6 獨立地代表甲基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之較長鏈烷基基團或分支鏈烷基基團、或 C_{6-18} 芳基基團或 5 員至 10 員碳結合之雜芳基基團或 5 員至 10 員雜環基- C_{1-6} 烷基基團，其係視情況以一或多種選自由鹵素原子、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基取代。較佳地， R^2 代表基團 NH_2 或基團 NHR^6 ，其中 R^6 代表烷基或芳基基團或基團 $N(R^6)_2$ ，其中 R^6 代表相同或相異的烷基

五、發明說明 (14)

基團。

在又一較佳方面， R^1 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團，較佳為氫原子或烷基基團，更佳為氫原子、甲基基團或乙基基團； X 代表碳、磷或硫原子，較佳為碳原子或硫原子； Z 代表氧原子或基團 NR^5 ，其中 R^5 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團，較佳為氧原子；且 R^2 代表基團 OR^6 、 SR^6 、 NH_2 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$ ，其中每一 R^6 獨立地代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團、或 10α -二氫青蒿基基團，較佳為氫原子或視情況經取代之烷基或芳基基團，更佳地， R^2 代表基團 NH_2 或 NHR^6 ，其中 R^6 代表烷基基團或基團 $N(R^6)_2$ ，其中 R^6 代表相同或相異的烷基基團。

在一特佳方面， R^1 代表氫原子， X 代表亞碲基團 $S=O$ ， Z 代表氧原子，且 R^2 代表基團 NH_2 ；或 R^1 代表氫原子， X 代表碳原子， Z 代表基團 NH ，且 R^2 代表基團 NHR^6 ，其中 R^6 代表氫原子或視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或芳烷基基團；或 R^1 代表氫原子， X 代表碳原子， Z 代表氧原子，且 R^2 代表基團 NHR^6 ，其中 R^6 為氫原子或視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或芳烷基基團。

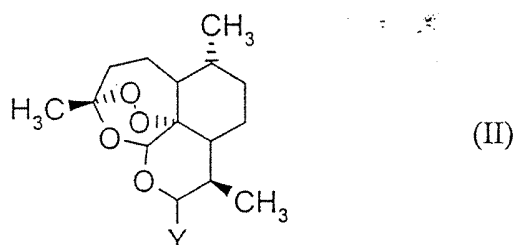
亦應可理解通式 I 化合物可以不同的幾何及光學異構物存在。因此，本發明同時包含個別的異構物及此等異構物之混合物。

五、發明說明 (15)

本發明包含一種如上述定義之通式 I 化合物，俾用以治療及/或預防疾病。較佳地，該疾病係為受到寄生蟲感染所引起之疾病。更佳地，該疾病係為受到瘧原蟲屬、新包蟲屬或愛美球蟲屬之寄生蟲感染所引起之疾病。

本發明亦提供一種如上述定義之通式 I 化合物之用途，其係用以製造供治療及/或預防受到寄生蟲感染引起之疾病之藥劑。較佳地，該寄生蟲係為瘧原蟲屬、新包蟲屬或愛美球蟲屬之有機體。

10 本發明亦提供一種製備通式 I 化合物之方法，其包含使通式 II 化合物



15

其中 Y 代表含有連接於青蒿素核之碳原子以及連接於氮原子或三甲基甲矽烷基基團之氧原子之基團，與適合的鹵化劑反應，俾形成 Y 代表鹵素原子之通式 II 化合物；且必要時，使因而形成之通式 II 化合物與通式 $R^1NHX(=Z)R^2$ 之胺反應，其中 R^1 、 R^2 、X 及 Z 係定義如上，俾形成通式 I 化合物。

25 供形成 Y 代表鹵素原子之通式 II 化合物之適合的

五、發明說明 (16)

- 鹵化劑包含三氟化二乙基胺基硫、氯三甲基矽烷、溴三
 甲基矽烷及碘三甲基矽烷。特別地，Y 代表氯、溴或碘
 原子之通式 II 化合物可藉著使 Y 代表三甲基甲矽烷氧
 基之通式 II 化合物分別與適合的氟化劑、溴化劑或碘
 5 化劑(例如氯三甲基矽烷、溴三甲基矽烷或碘三甲基矽
 烷)反應而製得。此反應通常可於溶劑存在下進行。適
 合的溶劑包含芳族溶劑，例如甲苯或鹵化之烴，尤其是
 鹵化之烴，例如二氯甲烷。較佳地，反應係在溫度為-
 30 至+20°C(特別為-5 至+10°C，最佳約 0°C 為)進行。
- 10 Y 代表氟原子之通式 II 化合物通常可藉著使 Y 代
 表羥基基團之通式 II 化合物與適合的氟化劑(例如三氟
 化二乙基胺基硫)反應而製得。此反應通常可於溶劑存
 在下進行。適合的溶劑包含芳族溶劑，例如甲苯或鹵化
 之烴，尤其是鹵化之烴，例如二氯甲烷。較佳地，反應
 15 係在溫度為-5 至室溫(即-5 至+35°C，較佳約 0 至 30°C)
 進行。反應亦可在惰性氛圍(例如氮氣)下進行。

- 類型 $R^1NHX(=Z)R^2$ (其中 R^1 、 R^2 、X 及 Z 係定義如
 上)之胺與 Y 代表鹵素(較佳為氯或溴)原子之通式 II 化
 合物之反應(以形成 Y 代表基團 $R^1NHX(=Z)R^2$ (其中
 20 R^1 、 R^2 、X 及 Z 係定義如上)之通式 II 化合物)通常可於
 溶劑存在下進行。適合的溶劑包含鹵化之烴，尤其是氯
 化之烴(例如二氯甲烷)及醚類(四氫呋喃)。較佳地，反
 應係在溫度為-5 至+5°C(特佳為 0°C)進行。

- 當 Y 代表溴原子之通式 II 化合物欲進一步與胺反
 25 應以形成 Y 代表基團 $R^1NHX(=Z)R^2$ (其中 R^1 、 R^2 、X 及

五、發明說明 (17)

Z 係定義如上)之通式 II 化合物時，較佳地，Y 代表溴原子之通式 II 化合物係藉著使 Y 代表三甲基甲矽烷氧基基團之通式 II 化合物與溴三甲基矽烷反應而原位製得。

- 5 Y 代表三甲基矽氧基基團之通式 II 化合物可藉著使二氫青蒿素(即 Y 代表羥基基團之通式 II 化合物)與氯三甲基矽烷於鹼(例如吡啶或三乙基胺)存在下反應而製得。較佳地，反應係在室溫下(即 15 至 35°C，較佳為 20 至 30°C)進行。

- 10 二氫青蒿素(即 Y 代表羥基基團之通式 II 化合物)係為已知的化合物，且可藉由已知的方法製得。

本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含一載體及作為活性成分如上述定義之通式 I 化合物。

- 15 醫藥上可接受之載體可為活性成分藉此調配以便利施藥之任一種材料。載體可為液態或固態，含一種正常為氣態但經壓縮以形成液態之材料，並且可使用通用於調配醫藥組成物之任一種載體。較佳地，根據本發明之組成物含有 0.5 至 95 重量%之活性成分。

- 20 通式 I 化合物可經調配為例如藥片、膠囊、栓劑或溶液。此等調配物可藉由已知的方法使用習知的固態載體(例如乳糖、澱粉或滑石)或液態載體(例如水、脂肪油或液態石蠟烴)製得。其他可使用之載體包含衍生自動物性或植物性蛋白質之材料，例如明膠、糊精及大豆、小麥及車前子籽蛋白質；樹膠，例如阿拉伯樹膠、
25 瓜爾豆膠(guar gum)、洋菜膠及黃原膠(xanthan gum)；

五、發明說明 (18)

- 多醣類；海藻酸鹽；羧甲基纖維素；鹿角菜膠 (carrageenan)；葡聚醣；果膠；合成聚合物，例如聚乙烯基吡咯烷酮；多肽/蛋白質或多醣絡合物，例如明膠-阿拉伯樹膠絡合物；糖，例如甘露糖醇、右旋糖、半乳糖及海藻糖 (trehalose)；環糖，例如環糊精；無機鹽，例如磷酸鈉、氯化鈉及矽酸鋁；以及具有 2 至 12 個碳原子之胺基酸，例如甘胺酸、L-丙胺酸、L-天門冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸及 L-苯丙胺酸。
- 5 輔助成分，例如藥片碎裂劑、溶解劑、防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、黏度增強劑、著色劑、風味劑、pH 改質劑、甜味劑或味道掩蔽劑亦可合併於組成物中。適合的著色劑包含紅、黑及黃色氧化鐵及 FD & C 染料(例如得自 Ellis & Everard 之 FD & C 藍色 2 號及
- 15 FD & C 紅色 40 號)。適合的風味劑包含薄荷、覆盆子、甘草、柳橙、檸檬、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃及葡萄風味劑及此等物之組合。適合的 pH 改質劑包含檸檬酸、酒石酸、磷酸、氫氯酸及馬來酸。適合的甜味劑包含阿斯巴甜 (aspartame)、安賽蜜 (acesulfame K) 及索
- 20 馬甜 (thaumatin)。適合的味道掩蔽劑包含碳酸氫鈉、離子交換樹脂、含環糊精化合物、吸附劑或微包膠之活性劑。

為了治療及預防對抗球蟲病及相關寄生蟲，舉例來說，在家禽類中(尤其是雞、鴨、鵝及火雞中)，可混合

25 0.1 至 100 ppm(較佳 0.5 至 100 ppm)之活性化合物至適

五、發明說明 (19)

當的可食性材料(例如營養食品)中。必要時，可提高施用量，特別是倘若接受者可妥善承受活性化合物時。因此，活性化合物可伴隨飲用水施用。

為了治療單一動物，舉例來說，為了治療哺乳動物中之球蟲病或住血原蟲病，較佳每日施用用量為 0.5 至 100 毫克/公斤體重之活性化合物以獲得所欲的結果。然而，取決於試驗動物之體重、應用方法、動物種類及其對於藥物或調配物種類之個別反應或施藥之時間或間隔，有時脫離上述用量可能是必要的。於特殊情況中，使用小於以上給定之最小量可能是足夠的，而在其他情況中，可能必須超過最大量。就較大劑量而言，分開劑量為數份較小的單一劑量是適當的。

本發明亦包含一種如上述之醫藥組成物，俾用以治療及/或預防受到寄生蟲感染所引起之疾病。更佳地，該疾病係為受到瘧原蟲屬、新包蟲屬或愛美球蟲屬之寄生蟲的有機體。

本發明亦包含一種治療受到寄生蟲感染引起之疾病之方法，其包含施用具療效量之如上述定義之式 I 化合物予需要此治療之宿主。更佳地，該疾病係為受到瘧原蟲屬、新包蟲屬或愛美球蟲屬之寄生蟲的有機體。

本發明得藉由以下實例進一步說明。

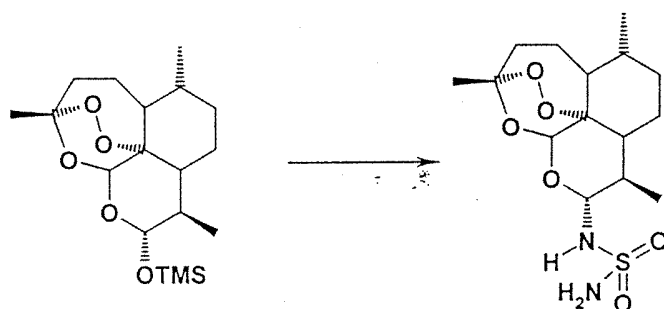
實例

實例 1：10 α -(磺胺基)二氫青蒿素

(式 I：R¹=H；X=S=O；Z=O；R²=NH₂)

五、發明說明(20)

5



- 將三甲基甲矽烷基溴(0.16 克，0.14 毫升，1.05 毫
莫耳)逐滴添加至溶於二氯甲烷(5 毫升)之 10 α -(三甲基
矽氧基)二氫青蒿素(356 毫克，1.0 毫莫耳)之冷的(0°C)
10 攪拌溶液中。於 15 分鐘後(細心照護)，添加磺醯胺
(0.19 克，2.0 毫莫耳)(溶於 6 毫升 THF)之溶液。於 1.5
小時後，以飽和 NaHCO₃ 水溶液(10 毫升)中止反應，並
且以二乙醚(3x10 毫升)萃取。合併有機萃出物，並且乾
燥之(MgSO₄)。進行過濾及蒸發作用得到深綠色固形物
15 (藉管柱層析在矽土上純化，其中以醋酸乙酯-己烷
(40:60)作為溶離劑)。收集及蒸發適當的餾分得到白色
粉末(211.48 毫克，57%)。熔點 168-168.7°C(分解的)；
[α]_D²² +16.76°(c 0.68 MeOH)；IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3387、
3226、2959、2934、2880、1631、1456、1375、1323、
20 1308、1147、1128、1024；¹H-NMR： δ_{H} 7.79 (1H, d,
NH, J=8.63 Hz), 6.44 (2H, s, NH₂), 5.37 (1H, s, H-12),
4.58 (1H, 假三重態, H-10, J=9.23 Hz), 2.31-2.12 (2H,
m), 2.00-1.96 (1H, m), 1.82-1.77 (1H, m), 1.64-1.61 (2H,
m), 1.51-1.31 (4H, m), 1.28 (3H, s, 3-Me), 1.20-1.12 (1H,
25 m), 1.10-0.94 (1H, m), 0.89 (3H, d, 9-Me, J=6.23 Hz),

五、發明說明 (21)

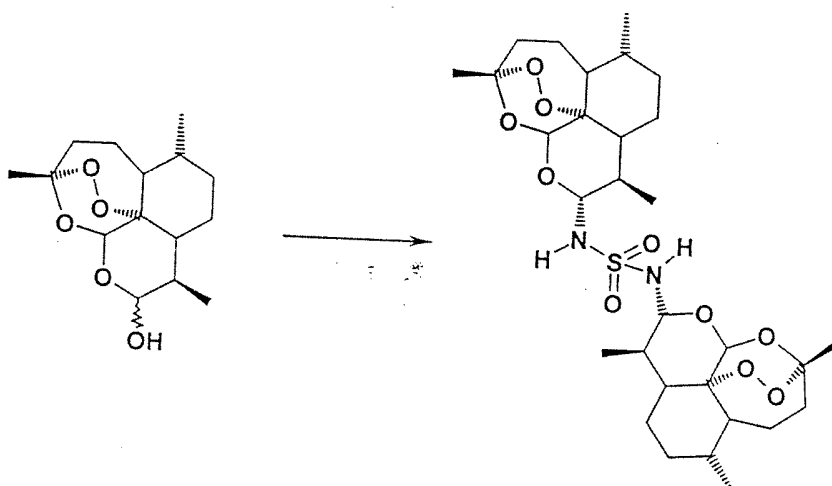
0.78 (3H, d, 6-Me, $J=7.11$ Hz); ^{13}C -NMR: δ_{C} 103.31、90.61、80.47、79.98、51.36、45.14、36.34、36.01、33.66、31.56、25.66、24.57、21.24、20.46、13.60; MS (CI, CH_4) m/z 363 (MH^+ , 7%), 364 (MH^+ , ^{13}C , 1%);

5 就 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 計算之分析值需要 C 49.71、H 7.23、N 7.73; 實驗值 C 49.59、H 7.29、N 7.58。

實例 2: 雙[(10 α -二氫青蒿基)]磺醯胺

(式 I: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{X}=\text{S}=\text{O}$; $\text{Z}=\text{O}$; $\text{R}^2=\text{NH}(10\alpha\text{-二氫青蒿基})$)

10



15

將三甲基甲矽烷基氯(0.42 克, 0.49 毫升, 3.87 毫
莫耳)逐滴添加至溶於甲苯(2 毫升)之二氫青蒿素(0.5
克, 1.76 毫莫耳)與溴化鈉(199 毫克, 1.94 毫莫耳)之冷
20 的(0°C)攪拌混合物中。於 1 小時後(細心照護), 快速地
添加磺醯胺(85 毫克, 0.88 毫莫耳)(溶於 2 毫升 THF 中)
之溶液。於 3.5 小時後, 添加水(5 毫升), 接著添加二
乙醚(3x5 毫升)。分離水性相, 並且進一步以二乙醚
(3x5 毫升)萃取。合併有機萃出物, 並且乾燥之
25 (MgSO_4)。進行過濾及蒸發作用得到深綠色玻璃狀固形

五、發明說明 (22)

物(藉管柱層析在矽土上純化，其中使用醋酸乙酯-己烷
(25:75)作為溶離劑)。收集及蒸發適當的餾分得到淺黃
色粉末(178.9 毫克，32%)。熔點 183-184°C(分解的)；
IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3035、3216、2927、2875、1458、1381、
5 1348、1167、1149、1130、1113、1024、916、876、
735； $^1\text{H-NMR}$ ： δ_{H} 5.42 (2H，寬雙重態，2 x NH， $J=11.2$
Hz)，5.35 (2H，s，2 x H-12)，4.81 (2H，假三重態，2 x H-
10， $J=10.4$ Hz)，2.36-2.29 (4H，m)，2.03-2.00 (2H，m)，
1.89-1.86 (2H，m)，1.76-1.70 (4H，m)，1.57-1.54 (2H，m)，
10 1.45 (6H，s，2 x 3-Me)，1.44-1.42 (2H，m)，1.38-1.77 (6H，
m)，1.02-0.97 (2H，m)，0.95 (6H，d，2 x 9-Me， $J=6.4$ Hz)，
0.91 (6H，d，2 x 6-Me， $J=6.8$ Hz)； $^{13}\text{C-NMR}$ ： δ_{C}
104.32、91.06、82.80、79.59、51.68、45.67、37.30、
36.31、34.09、32.46、25.71、24.80、21.55、20.28、
15 13.42。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

抗寄生蟲之青蒿素(artemisinin)衍生物(內過氧化物)

本發明關於某些新穎的青蒿素 C-10 取代衍生物、其製備方法、其使用於治療及/或預防受到寄生蟲感染之疾病以及含有此等 C-10 取代衍生物之醫藥組成物。

英文發明摘要（發明之名稱：

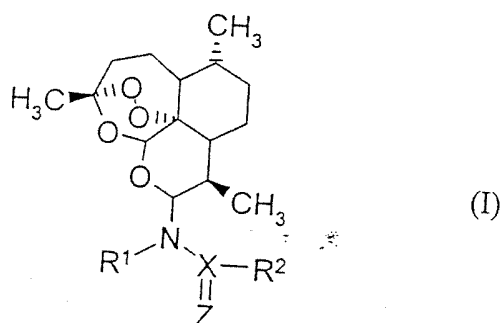
Antiparasitic artemisinin derivatives
(endoperoxides)

This invention relates to certain novel C-10 substituted derivatives of artemisinin, a process for their preparation, their use in the treatment and/or prophylaxis of diseases caused by infection with a parasite and pharmaceutical compositions containing such C-10 substituted derivatives.

六、申請專利範圍

1. 一種通式(I)之化合物

5



或其鹽類或其溶劑合物或其鹽類之溶劑合物，

10

其中

R^1 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團；

X 代表碳氧子、硫氧子、亞碲基團 $S=O$ 或基團 PR^3 、 $P-O-R^3$ 或 $P-N(R^4)-R^3$ ，其中 R^3 及 R^4 每一

15

獨立地代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團；

Z 代表氧原子、硫氧子或基團 NR^5 ，其中 R^5 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團；且

20

R^2 代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團、或基團 $N(R^6)_2$ 、 $NHNH_2$ 、 NR^6NHR^6 或 $NR^6N(R^6)_2$ 、或基團 OR^6 或 SR^6 ，其中每一 R^6 獨立地代表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團、或 10α -二氫青蒿基基

25

六、申請專利範圍

團，或 R^2 代表基團 OR^7 或 NR^6R^7 ，其中 R^6 代表如上定義之基團，且 R^7 代表經連接作為 R^5 與中間基團 $-X=Z-$ 一起形成視情況經取代的雜環基團之取代基之鍵，其中 Z 代表基團 NR^5 ，
 5 或 R^7 代表經連接作為 R^1 與中間基團 $-N-X(=Z)-$ 一起形成視情況經取代的雜環基團之取代基之鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 代表氫原子、甲基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之
 10 較長鏈烷基基團或分支鏈烷基基團，較佳為氫原子、甲基基團或乙基基團。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 X 代表
 碳氧子、硫氧子或基團 PR^3 、 $P-O-R^3$ 或 $P-N(R^4)-R^3$ ，其中 R^3 及 R^4 每一獨立地代表 C_{6-18} 芳基基團或
 15 5 員至 10 員碳結合之雜芳基基團或 5 員至 10 員雜環基- C_{1-6} 烷基基團，其係視情況以一或多種選自由
 鹵素原子、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、胺基、 C_{1-4} 烷胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基
 20 取代。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 Z 代表氧原子或基團 NR^5 ，其中 R^5 代表氫原子、
 甲基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之較長
 鏈烷基基團或分支鏈烷基基團、或 C_{6-18} 芳基基團或
 25 5 員至 10 員碳結合之雜芳基基團或 5 員至 10 員雜

六、申請專利範圍

- 環基-C₁₋₆ 烷基基團，其係視情況以一或多種選自由
 鹵素原子、羥基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 鹵烷
 基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷胺
 基、二(C₁₋₄ 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基
 5 取代。
- 5.如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R² 代
 表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環
 烷基、芳基或芳烷基基團、或基團 OR⁶、SR⁶、
 NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂，其中每一 R⁶ 獨立地代表甲
 10 基基團、乙基基團或含有至多 9 個碳原子之較長鏈
 烷基基團或分支鏈烷基基團、或 C₆₋₁₈ 芳基基團或 5
 員至 10 員碳結合之雜芳基基團或 5 員至 10 員雜環
 基-C₁₋₆ 烷基基團，其係視情況以一或多種選自由鹵
 素原子、羥基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 鹵烷基、
 15 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、胺基、C₁₋₄ 烷胺基、二
 (C₁₋₄ 烷基)胺基及羧基基團組成之群之取代基取代。
- 6.如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R¹ 代
 表氫原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環
 烷基、芳基或芳烷基基團，較佳為氫原子或烷基基
 團，更佳為氫原子、甲基基團或乙基基團；X 代表
 20 碳、磷或硫原子，較佳為碳原子或硫原子；Z 代表
 氧原子或基團 NR⁵，其中 R⁵ 代表氫原子或視情況經
 取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基
 基團，較佳為氧原子；且 R² 代表基團 OR⁶、SR⁶、
 25 NH₂、NHR⁶ 或 N(R⁶)₂，其中每一 R⁶ 獨立地代表氫

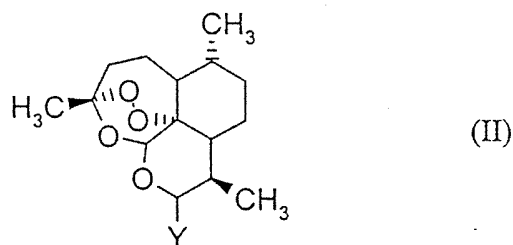
六、申請專利範圍

原子或視情況經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基或芳烷基基團、或 10α -二氫青蒿基基團，較佳為氫原子或視情況經取代之烷基或芳基基團，更佳地， R^2 代表基團 NH_2 或基團 NHR^6 ，其中 R^6 代表烷基基團或基團 $N(R^6)_2$ ，其中 R^6 代表相同或相異的烷基基團。

7. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^1 代表氫原子， X 代表亞碲基團 $S=O$ ， Z 代表氧原子，且 R^2 代表基團 NH_2 ；或其中 R^1 代表氫原子， X 代表碳原子， Z 代表基團 NH ，且 R^2 代表基團 NHR^6 ，其中 R^6 代表氫原子或視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或芳烷基基團；或其中 R^1 代表氫原子， X 代表碳原子， Z 代表氧原子，且 R^2 代表基團 NHR^6 ，其中 R^6 為氫原子或視情況經取代之烷基、環烷基、芳基或芳烷基基團。

8. 一種製備如前述申請專利範圍中任一項具通式 I 化合物之方法，其包含使通式 II 化合物

20



25

其中 Y 代表含有連接於青蒿素核之碳原子以及連接

六、申請專利範圍

- 於氫原子或三甲基甲矽烷基之氧原子之基團，與適合的鹵化劑反應，俾形成 Y 代表鹵素原子之通式 II 化合物；且必要時，使因而形成之通式 II 化合物與通式 $R^1NHX(=Z)R^2$ 之胺反應，其中 R^1 、 R^2 、X 及 Z 係定義如前述申請專利範圍中任一項，俾形成通式 I 化合物。
- 5
- 9.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其係用於治療及/或預防疾病。
- 10.一種醫藥組成物，其包含一載體及作為活性成分之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。
- 10
- 11.一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物之用途，其係用以製造供治療及/或預防受到寄生蟲感染引起之疾病之藥劑。
- 12.如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其係供治療及/或預防受到寄生蟲感染引起之疾病。
- 15
- 13.一種治療受到寄生蟲感染引起之疾病之方法，其包含施用具療效量之如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物予需要此治療之宿主。
- 20

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

