



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2252286 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**A61K 31/357 (2006.01)**

**Patentstyret**

|      |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                         | 2012.01.16                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.08.24                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | Europeisk søknadsnr:                                                           | 09721879.6                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                      | 2009.02.05                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                      | 2010.11.24                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (30) | Prioritet                                                                      | 2008.02.06 FR 0800618                                                                                                                                                                                                                                            |
| (84) | Utpekte stater                                                                 | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                                                                                                                                         |
|      | Utpekte samarbeidende stater                                                   | AL BA RS                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (73) | Innehaver                                                                      | SANOFI, 174, Avenue de France75013 Paris, Frankrike<br>Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), 3, rue Michel-Ange75794 Paris Cedex 16, Frankrike<br>University of Montpellier II, Place Eugène Bataillon Case 40334095 Montpellier Cedex, Frankrike |
| (72) | Oppfinner                                                                      | FRAISSE, Laurent, c/o Sanofi-AventisDépartement Brevets174 avenue de FranceF-75013 Paris, Frankrike<br>VIAL, Henri, 3 rue Michel-AngeF-75794 Paris Cedex 16, Frankrike<br>WEIN, Sharon Aurore, 3 rue Michel-AngeF-75794 Paris cedex 16, Frankrike                |
| (74) | Fullmektig                                                                     | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                            |

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Kombinasjonen mellom et bistiazoliumsalt eller en forløper derav og artemisinin eller derivater derav for behandling av alvorlig malaria</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (56) | Anførte publikasjoner | FR-A- 2 796 642 B1, FR-A- 2 884 715 B1, TAUDON ET AL: "Quantitative analysis of a bis-thiazolium antimalarial compound, SAR97276, in mouse plasma and red blood cell samples, using liquid chromatography mass spectrometry" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US, vol. 46, no. 1, 13 octobre 2007 (2007-10-13), pages 148-156, XP022382363 ISSN: 0731-7085, HAMZÉ ABDALLAH ET AL: "Mono- and bis-thiazolium salts have potent antimalarial activity." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 19 MAY 2005, vol. 48, no. 10, 19 mai 2005 (2005-05-19), pages 3639-3643, XP002493565 ISSN: 0022-2623, RICHIER ERIC ET AL: "Potent antihematozoan activity of novel bisthiazolium drug T16: evidence for inhibition of phosphatidylcholine metabolism in erythrocytes infected with Babesia and Plasmodium spp." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY OCT 2006, vol. 50, no. 10, octobre 2006 (2006-10), pages 3381-3388, XP002493564 ISSN: 0066-4804, GELB ET AL: "Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 11, no. 4, 27 août 2007 (2007-08-27), pages 440-445, XP022216091 ISSN: 1367-5931 |

Tittel: KOMBINASJONEN MELLOM ET BISTIAZOLIUMSALT ELLER EN FORLØPER DERAV OG ARTEMISININ ELLER DERIVATER DERAV FOR BEHANDLING AV ALVORLIG MALARIA

5 Den foreliggende oppfinnelse angår en ny kombinasjon av malariahemmende virkestoffer, nemlig et bistiazoliumsalt eller en forløper derav og artemisinin eller derivater derav og dessuten en farmasøytisk sammensetning omfattende en slik kombinasjon, til anvendelse ved behandling og/eller forebygging av alvorlig ma-

10

Malaria er en av de fremste smitteårsakene til dødelighet i verden og berører årlig mer enn 500 millioner mennesker, hvorav 1,5–3,0 millioner mister livet hvert år. Denne svøpen berører hovedsakelig Afrika sør for Sahara, Sørøst-Asia og Latin-Amerika.

15

Fire parasitttyper av slekten *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax* og *P. ovale*), transportert av Anopheles-myggen, sprer malaria. *Plasmodium falciparum*, som er utbredt i Afrika, er den farligste parasitten og ansvarlig for de fleste dødelige formene av sykdommen.

20

Det sterke oppsvinget i sykdommen de seneste årene skyldes en rekke faktorer, bl.a. den resistens som mange strenger av *Plasmodium falciparum* viser mot aktuelt benyttede legemidler, slik som klorokin, meflokin, amodiakin eller eventuelt antifolater og antifolinater slik som pyrimetamin og sulfadoksin.

25

Mange malariasmittede viser en akutt infeksjon, med få avslørende fysiske tegn bortsett fra en lett anemi og en forstørrelse av milten (splenomegali). Symptomene avhenger av varianten av malaria. Ikke desto mindre er de alminnelige kliniske kjennetegnene ubehag, hypertermi (feber), hodepine, fordøyelsesproblemer slik som særlig kvalme, oppkast og/eller magesmerter, diaré, asteni, muskelsmerter, artralgi (leddsmerter) og gulsott.

30

Behandlingen skjer vanligvis ved administrering av klorokin (eller av basisk kininhydroklorid ved klorokinresistens) inntil en forbedring og forsvinning av parasittene i blodet oppnås (vanligvis mellom 3 og 5 dager). Pasienten tar deretter vanligvis et enkelt legemiddel bestående av 1,5 gram sulfadoksin og 75 mg pyrimetamin.

35

Andre behandlinger basert på antifolater og antifolinater, eller eventuelt basert på malaron, benyttes også.

Alvorlig malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum* er en cerebral malaria som kombinerer en vesentlig forhøyet temperatur (40 °C) og en komatilstand med en dårlig prognose tross behandlingen, og som dødeligheten av og til er så høy som 20 % hos voksne og 15 % hos barn for. Alvorlig malaria forekommer enten gradvis eller brått. Det begynner etter momentane og forbigående konvulsjoner i én eller flere muskler, etterfulgt av dekontraksjoner. De er lokalisert eller generalisert i hele kroppen. Denne varianten av malaria er ledsaget av nystagmus (uopphørlig bevegelse av øynene fra side til side), av og til av en stiv nakke og en forstyrrelse i refleksene. Alvorlig malaria kan også være ledsaget av netthinneblødninger, hypoglykemi, lungeødemer, nyreangrep, anemi og/eller hematemese (tilbakestrøm av blod som kommer fra de skadde organene, og som svelges, for så å dukke opp igjen i form av oppkast ledsaget av en blødning).

I forbindelse med *Plasmodium falciparum*, som forårsaker komplisert malaria eller cerebral malaria og dessuten de andre alvorlige manifestasjonene, er det en medisinsk akuttsituasjon når 1 % av de røde blodcellene eller mer er parasitert hos en pasient som ennå ikke er immunisert mot denne sykdommen.

I forbindelse med alvorlig malaria prioriteres det i behandlingen massivt og hurtig (innen 24 til 48 timer etter påbegynt behandling) å senke parasitemien for å avvise den letale prognosen. Straks parasitemien er under kontroll og den vitale prognosen er bekreftet, kan det gis en mer klassisk malariabehandling, slik som for eksempel klorokin eller basisk kininhydroklorid.

Behandlingen av alvorlig malaria er vanskelig å gi oralt eller rektalt, idet pasientene ofte har oppkast ledsaget av betydelig diaré.

Artemisinin, som ble isolert i 1972 fra planten *Artemisia annua* (qinghaosu), og som er benyttet i århundrer i Kina, viser en kraftig malariahemmende aktivitet. Derivater med forbedrede farmakologiske egenskaper, slik som artemeter, arteeter og artesunat, er også kommersielt tilgjengelige.

Artemisinin og derivater derav, særlig artesunat, er i dag del av de virkestoffene som er mest effektive mot *Plasmodium falciparum*. Det er imidlertid vanskelig for disse forbindelsene å gi fullstendig helbredelse, og man merker mange tilbakefall. Anvendelsen av artesimin eller derivater derav i monoterapi kan derfor være en utløsende faktor for valg av resistente parasitære strenger.

Det vitenskapelige miljø anbefaler nå anvendelse av kombinasjoner av virkestoffer, særlig kombinasjoner av artemisin eller derivater derav med andre malaria-

hemmende virkestoffer. Disse polyterapiene, kjent som ACT (artemisininbaserte kombinasjonsterapier), er blitt anbefalt siden 2002 av Verdens helseorganisasjon (WHO). De tilbyr en rekke fordeler: forbedret terapeutisk effekt på de resistente strengene, gjensidig beskyttelse av de to virkestoffene mot forekomst av resistens, reduksjon i sykdomsoverføring og resistensspredning.

En rekke kombinasjoner av denne art er kjent.

Kombinasjonen mellom artemeter og lumefantrin, solgt under navnet Coartem<sup>®</sup>, har for eksempel vært foreslått, og dessuten kombinasjonen mellom artesunat og amodiakin (Arsucam<sup>®</sup>).

Kombinasjonen av ferrokin med et artemisininderivat er beskrevet i dokumentet WO 2006/111647.

Den fordelaktige effekten av ACT-polyterapi er imidlertid verken åpenbar eller beregnelig. Det er for eksempel offentliggjort i publikasjonen av C. Snyder et al., *Experimental Parasitology* 115 (2007), 296-300, at kombinasjonen av piperakin med forbindelsen OZ277 virker mer lovende enn kombinasjonen av piperakin med et artemisininderivat slik som artemeter.

Likeledes oppnår ikke kombinasjonen av klorokin og artesunat tilfredsstillende effektnivåer (*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2003, 69(1), 19-25 og *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97, 429-433) og kan medføre valg av resistente strenger, særlig klorokin.

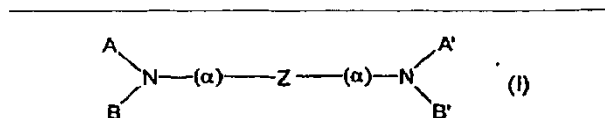
Selv om ACT-strategien anbefales av WHO, er altså letingen etter hittil ukjente kombinasjoner av malariahemmende virkestoffer ikke av den grunn åpenbar og bør fortsette.

Den foreliggende oppfinnelse angår en kombinasjon mellom bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, slik som definert nedenfor, og artemisin eller et derivat derav. Blant de artemisininderivater som er nyttige i den foreliggende oppfinnelse, kan det for eksempel nevnes artesunat, artemeter, arteeter, hydroartemisinin eller dihydroartemisinin.

En slik kombinasjon viser en interessant og ikke forutsigbar synergi og er følgelig nyttig for forebygging og/eller behandling av alvorlig malaria.

Forbindelsene med formel (VI), og dessuten forløpere derav i den foreliggende oppfinnelsens forstand, er beskrevet i patentet publisert under nummer EP 1 196 371. Forløperne for bistiazoliumsaltene med formel (VI) i den foreliggende oppfinnelsens forstand svarer til formlene (I), (II), (III), (IV) og (V) i EP 1 196 371.

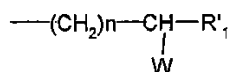
Dette patentet beskriver forløperne for legemidler med en malariahemmende effekt, karakterisert ved at de er produkter som kan fremstille kvaternære bi-sammoniumsalter, og at de svarer til den generelle formelen (I):



5 hvor

- A og A' er like eller forskjellige fra hverandre og er:

- o enten henholdsvis en gruppe A<sub>1</sub> og A'<sub>1</sub> med formel:



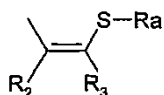
10 hvor n er et heltall fra 2 til 4, R'<sub>1</sub> er et hydrogenatom, et C1-C5-alkylradikal, eventuelt substituert med et arylradikal (særlig et fenylradikal), et hydroksy, et alkoksy, hvor alkylradikalet omfatter fra 1 til 5 karbonatomer, eller aryloksy (særlig fenoksy),

15 og W er et halogenatom valgt fra klor, brom eller jod, eller en nukleofugal gruppe som tosylradikalet CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>, mesitylradikalet CH<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>-radikalet

- o eller en gruppe A<sub>2</sub> som er et formylradikal -CHO, eller et acetylradikal -CO-CH<sub>3</sub>,

- B og B' er like eller forskjellige fra hverandre og er:

- 20
- o enten henholdsvis gruppene B<sub>1</sub> og B'<sub>1</sub>, hvis A og A' henholdsvis er A<sub>1</sub> og A'<sub>1</sub>, idet B<sub>1</sub> og B'<sub>1</sub> er en gruppe R<sub>1</sub> som har samme definisjon som R'<sub>1</sub> ovenfor, men kan ikke være et hydrogenatom,
  - o eller henholdsvis gruppene B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub>, hvis A og A' er A<sub>2</sub>, idet B<sub>2</sub> eller B'<sub>2</sub> er gruppen R<sub>1</sub> slik som definert ovenfor, eller en gruppe med formel:



hvor -Ra er en RS-- eller RCO--gruppe, hvor R er et lineært, forgrenet eller syklisk C1-C6-, særlig C1-C5-alkylradikal, eventuelt substituert med én eller flere hydrokso-, alkokso- eller aryloksygrupper, eller en aminogruppe og/eller en - COOH- eller COOM-gruppe, hvor M er en C1-C3-alkyl, et feny- eller benzylradikal, hvor fenyldradikalet eventuelt er substituert med minst ett C1-C5-alkyl- eller alkoksylradikal, idet disse eventuelt er substituert med en aminogruppe, eller med en nitrogenholdig eller oksygenert heterosykel, en -COOH- eller -COOM-gruppe, eller en gruppe -CH<sub>2</sub>-heterosykel, hvor heterosykelen har 5 eller 6 elementer og er nitrogenholdig og/eller oksygenert,

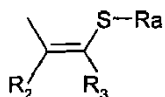
R<sub>2</sub> er et hydrogenatom, et C1-C5-alkylradikal eller en -CH<sub>2</sub>-COO-alkylgruppe (C1-C5),

og R<sub>3</sub> er et hydrogenatom, et C1-C5-alkyl- eller alkenylradikal, eventuelt substituert med -OH, en fosfatgruppe, et alkoksylradikal, hvor alkylradikalet er C1-C3, eller aryloksy, eller en alkyl- (eller aryl)karbonyloksygruppe,

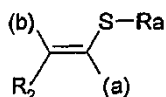
eller eventuelt R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> i fellesskap danner en ring med 5 eller 6 karbonatomer, R og R<sub>3</sub> kan kobles og danne en ring med 5 til 7 atomer (karbon, oksygen, sovel)

- a er:

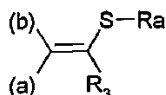
- enten en enkeltbinding, når A og A' er A<sub>1</sub> og A'<sub>1</sub>: eller når A og A' er A<sub>2</sub>, dvs. en -CHO- eller -COCH<sub>3</sub>-gruppe, og B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub> er:



- enten, når A og A' er A<sub>2</sub>, og B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub> er R<sub>1</sub>, en gruppe med formel:



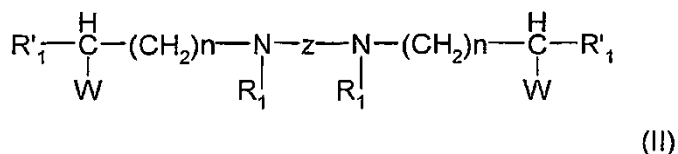
- eller en gruppe med formel:



hvor (a) er en binding mot Z og (b) en binding mot nitrogenatomet,

- 5 - Z er et C6-C21-, særlig C12- eller C13-C21-alkylradikal, eventuelt med innset-  
ting av én eller flere multiple bindinger, og/eller av én eller flere heteroatomer O  
og/eller S, og/eller av én eller flere aromatiske ringer, og de farmasøytisk aksep-  
table saltene av disse forbindelsene, forutsatt at R'<sub>1</sub> ikke er H eller et C1- eller  
C2-alkylradikal, når n = 3 eller 4, R<sub>1</sub> er et C1-C4-alkylradikal og Z er et C6-C10-  
10 alkylradikal.

EP 1 196 371 beskriver også en undergruppe av forløperforbindelser slik som  
beskrevet ovenfor, hvilken svarer til den generelle formelen (II):

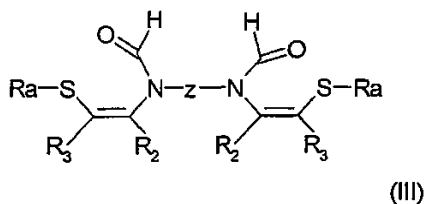


hvor R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, W, n og Z er slik som definert ovenfor.

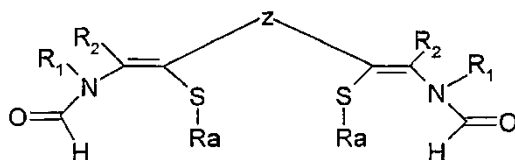
- 15 EP 1 196 371 beskriver også en annen undergruppe av forløperforbindelser, be-  
stående av forløpere slik som beskrevet ovenfor, for hvilke Z er et C13-C21-  
alkylradikal.
- 20 EP 1 196 371 beskriver likeledes en undergruppe av forløperforbindelser, bestå-  
ende av forløpere slik som beskrevet i forrige undergruppe, for hvilke Z er en -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub> --gruppe.

EP 1 196 371 beskriver særlig forløperne valgt fra N, N'-dimetyl-N,N'-(5-klorpenty)-1,16-heksadekandiamindihydroklorid, eller N, N'-dimetyl-N,N'-(4-klorpenty)-1,16-heksadekandiamindihydroklorid.

5 EP 1 196 371 beskriver dessuten en gruppe av forløpere som svarer til den generelle formelen (III):

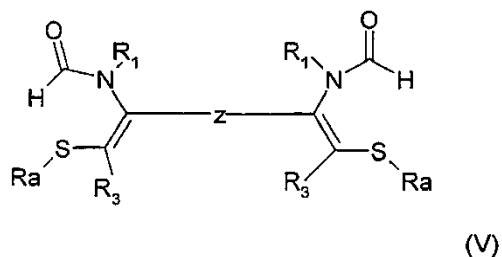


eller den generelle formelen (IV):



10

eller den generelle formelen (V):



hvor Ra, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og Z er slik som definert ovenfor.

15

EP 1 196 371 beskriver særlig forløperforbindelser med formlene (III), (IV) og (V) slik som beskrevet ovenfor, valgt fra:

- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-S-tiobenzoyl-4-metoksybut-1-enyl]-1, 12-diaminododekan (TE4c),
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-S-(p-dietylaminometylphenyl-karboksy)tio-4-metoksybut-1-enyl]-1, 12-diaminododekan (TE4f),

20

- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-S-(p-morfolino-metylphenylkarboksy)-tio-4-metoksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TE4g),
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-S-tiobenzoyl-4-metoksybut-1-enyl]-1,16-diaminoheksadekan (TE8),
- 5      • N,N'-diformyl-N,N'-di[1(2-okso-4,5-dihydro-1,3-oksatan-4-yliden)etyl]1,12-diaminododekan (TE3),

eller eventuelt fra:

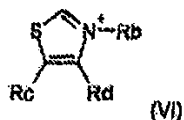
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-tetrahydrofurfuryl-metylditio-4-hydroksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TS3a),
- 10      • N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-propyl-ditio-4-hydroksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TS3b),
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-benzyl-ditio-4-hydroksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TS3c),
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-(2-hydroksyetyl)ditio-4-hydroksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TS3d),
- 15      • N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-propylditio-4-metoksybut-1-enyl]-1,12-diaminododekan (TS3d), og
- N,N'-diformyl-N,N'-di[1-metyl-2-propylditio-etetyl]-1,12-diaminododekan (TS6b),

20      eller eventuelt,

- 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-dimetyl)diamino-3,16-S-tio-p-metoksybenzoyl-6,13-dioksaoktadeka-2,16-dien (TE9),
- 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-tio-p-metoksybenzoyl-6,13-dioksaoktadeka-2,16-dien (TE10),
- 25      • etyl-3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-dimetyldiamino-4,17-S-tiobenzoyl-eikosa-3,17-diendioat (TE12),
- etyl-3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-tiobenzoyl-eikosa-3,17-diendioat (TE13),
- eller til slutt:
- 30      • 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dimetyl)diamino-1,16-S-tiobenzoyl-heksadeka-1,16-dien (TE15),
- 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-tio-benzoyl-heksadeka-1,15-dien (TE16),

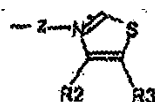
EP 1 196 371 beskriver videre sykliserte derivater generert av forløpere for tiazoliumsalt, hvilke viser en god malariahemmende aktivitet og svarer til den generelle formelen (VI):

5



hvor

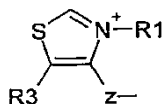
. Rb er R<sub>1</sub> eller T, idet T er gruppen med formel:



10

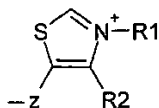
forutsatt at Z ikke er et C6-C8-alkylradikal når Rc, Rd, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> er et metylradikal, eller når Rc og Rd på den ene side og R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> på den annen side i fellesskap danner aromatiske ringer med 6 karbonatomer,

. Rd er R<sub>2</sub> eller P, idet P er gruppen med formel:



15

. Rc er R<sub>3</sub> eller U, idet U er gruppen med formel:



idet R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og Z er slik som definert ovenfor,

idet det er underforstått at Rb = T, hvis Rc = R<sub>3</sub> og Rd = R<sub>2</sub>, Rd = P, hvis Rc = R<sub>3</sub> og Rb = R<sub>1</sub>, og Rc = U, hvis Rb = R<sub>1</sub>, og Rd = R<sub>2</sub>.

20

Ifølge den foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene med formel (VI) være i form av en fri base, et salt, et hydrat eller et solvat.

Særlig nevner EP 1 196 371 blant de sykliserte derivatene beskrevet ovenfor derivatene valgt fra:

- 5                   • 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid (T3),
- 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid (T4),
- 1,12-dodekametylenbis(4-metylthiazolium)dijodid (T6),
- 1,16-heksadekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid (T8),
- 10               • 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1,4-dimetyl)thiazolium]dijodid (T9),
- 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1-benzyl,4-metyl)-thiazolium]dibromid (T10),
- dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dijodid (T12),
- 15               • dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dibromid (T13),
- dodekametylenbis[4-(1-metyl)-thiazolium]dijodid (T15),
- dodekametylenbis[4-(1-benzyl)-thiazolium]dibromid (T16).

20               EP 1 196 371 beskriver til slutt fremgangsmåten for oppnåelse av bistiazolium-salter og forløperne derav nevnt ovenfor, særlig syntesen av forbindelsene med formel (VI) slik som T3, T4, T6, T8, T9, T10, T12, T13, T15 og T16. Særlig er syntesen av T3 beskrevet på side 18 i EP 1 196 371. Likeledes er den malaria-hemmende aktiviteten til T3-forbindelsen beskrevet i tabell 13, side 28 i samme dokument.

25               Således angår oppfinnelsen en kombinasjon omfattende som virkestoffer et bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, slik som beskrevet ovenfor, og artemisinin eller et derivat derav.

30               Ifølge en annen gjenstand angår oppfinnelsen en kombinasjon mellom et bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, slik som beskrevet ovenfor, og artesunat.

35               Ifølge en tredje gjenstand angår oppfinnelsen en kombinasjon mellom bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI), valgt fra:

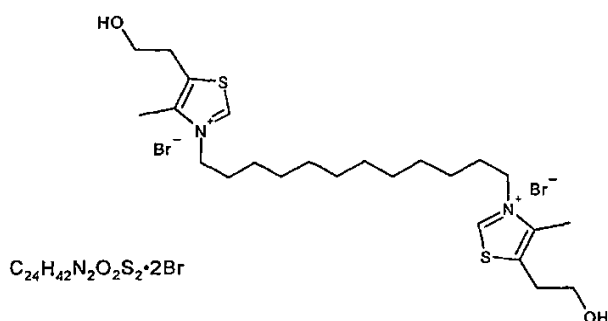
- 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid (T3),
- 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid (T4),
- 1,12-dodekametylenbis(4-metylthiazolium)dijodid (T6),
- 5   • 1, 16-heksadekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid (T8),
- 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1,4-dimetyl)thiazolium]dijodid (T9),
- 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1-benzyl,4-metyl)-thiazolium]dibromid (T10),
- 10   • dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dijodid (T12),
- dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dibromid (T13),
- dodekametylenbis[4-(1-metyl)-thiazolium]dijodid (T15),
- 15   • dodekametylenbis[4-(1-benzyl)-thiazolium]dibromid (T16),

og artesunat.

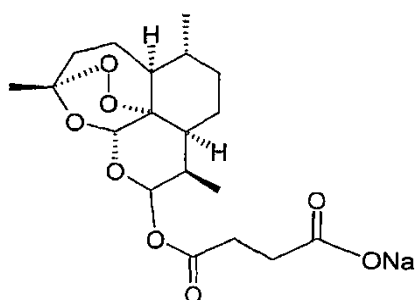
Ifølge en fjerde gjenstand angår oppfinnelsen en kombinasjon mellom et bistiazoliumsalt med formel (VI), 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid (T3) og artesunat.

I disse gjenstandene benyttes hvert av virkestoffene ved en konsentrasjon som gjenspeiler deres respektive evne til å helbrede infeksjonen. I hver av kombinasjonene avhenger de respektive mengdene av forbindelsene av disse virksomme dosene.

1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromidet (T3) i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen har følgende oppbygning:



Artesunatet i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen har formelen:



5

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er en farmasøytisk sammensetning omfattende som virkestoff en kombinasjon mellom et bistiazoliums salt med formel (VI) eller en forløper derav, særlig T3, og artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat, slik som definert ovenfor.

10

En slik farmasøytisk sammensetning inneholder terapeutisk virksomme doser av et bistiazoliums salt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, og artemisinin eller et derivat derav, og dessuten minst en farmasøytisk akseptabel eksipient. Nevnte eksipienter er valgt i henhold til farmasøytisk form og ønsket administreringsmåte fra de vanlige eksipientene som er kjent for fagpersonen. Andelsområdene for hver av forbindelsene er definert på grunnlag av deres doser som viser en malariahemmende aktivitet i monoterapi og gjenspeiler deres respektive evne til å helbrede infeksjonen.

15

20

De egnede enhetsadministreringsformene omfatter orale former slik som tabletter, myke eller harde gelkapsler, pulvere, granulater og orale løsninger eller suspensjoner, sublingvale, bukkale, intratrakeale, intraokulære eller intranasale administreringsformer, eller administreringsformer via inhalasjon, topiske, transdermiske, subkutane, intramuskulære eller intravenøse administreringsformer (bolus eller perfusjon), rektale administreringsformer og implantater. For topisk anvendelse kan man benytte forbindelsene ifølge oppfinnelsen i kremer, geler, salver eller lotioner.

25

Tenkte administreringsveier er oral, rektal og parenteral, særlig muskulær, intrarektal og intravenøs vei, og særlig perfusjon.

5 For parenteral administrering benyttes vandige suspensjoner, isotoniske saltløsninger eller sterile og injiserbare løsninger som inneholder farmakologisk kompatible dispergeringsmidler og/eller fuktemidler, for eksempel propylenglykol eller butylenglykol. Suspensjonene kan også om nødvendig inneholde oksidasjonshemmende hjelpestoffer, eller virkestoffene ifølge oppfinnelsen kan fortynnes i egnede løsninger, slik som glukose eller NaCl for senere å tilføres via perfusjon.

10 Ved parenteral administrering, særlig via perfusjon, er de foretrukne daglige dosene av hver av de to virkestoffene i kombinasjonen ifølge oppfinnelsen som angitt ovenfor:

- bistiazoliumsalt med formel (VI), særlig T3: mellom 0,01 og 3 mg/kg,
- artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat: mellom 1 og 5 mg/kg.

15 Det kan være særlige tilfeller hvor høyere eller lavere doser er egnet; slike doser faller ikke utenfor rammen av oppfinnelsen. Ifølge vanlig praksis fastsetter legen egnet dose for hver pasient i henhold til administreringsmåte og nevnte pasients vekt og respons.

20 Kombinasjonen ifølge oppfinnelsen er beregnet på å administreres i 1 til 4 sammenhengende dager, som ett eller flere daglige inntak av hvert av de to virkestoffene, fortrinnsvis 1 til 3 inntak (orale eller rektale) eller bolus per dag. Denne behandlingstiden, fortrinnsvis begrenset til 4 dager eller mindre, er særlig fordelaktig for på massiv og hurtig måte å redusere parasittemi og deretter gi pasienten, som ikke lenger har en letal prognose, mulighet til å bli behandlet mot malaria per se. Denne etterfølgende behandlingen kan gjennomføres ved monoterapi med artemisininderivater, ved en annen kjent behandling av malaria, men også ved administrering av kombinasjonen ifølge oppfinnelsen.

25 Et eksempel på dosering og administreringsmåte kan være 2,4 mg/kg/dag artesunat og 1 mg/kg/dag T3 i de 24 første timene med behandling av pasienten (D1) som viser alvorlig malaria, og deretter 1,2 mg/kg/dag artesunat og 0,8 mg/kg/dag T3 i de 48 neste timene (D2 og D3), idet artesunat og T3 administreres via perfusjon, i en enkelt perfusjonspose på D1 og i atskilte perfusjonsposer på D2 og D3.

35

Administreringen av hvert av de to virkestoffene kan skje samtidig, eller eventuelt atskilt eller spredt over tid (sekvensiell administrering).

Når administreringen skjer samtidig, kan de to virkestoffene kombineres i en enkelt farmasøytisk form (fast kombinasjon), slik som i en tablett eller en gelkapsel egnet for oral administrering, eller i den samme perfusjonsposen, eller en formulering egnet for intrarektal administrering.

De to virkestoffene i kombinasjonen ifølge oppfinnelsen kan også, enten administreringen derav er samtidig eller ikke, være til stede i atskilte farmasøytiske former. For dette formål kan kombinasjonene ifølge oppfinnelsen finnes i form av et kit omfattende på den ene side forbindelsen med formel (VI) eller en forløper derav, særlig T3 eller et salt, hydrat eller solvat, og på den annen side artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat, idet nevnte forbindelse med formel (VI) slik som T3 og artesunat, er i forskjellige rom og beregnet på å administreres samtidig, atskilt eller spredt over tid (sekvensiell administrering).

Som eksempel kan en enhetsadministreringsform av T3 i tablettform omfatte følgende komponenter:

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| T3                           | 6 mg   |
| Mannitol                     | 224 mg |
| Natriumkroskarmellose        | 6 mg   |
| Maisstivelse                 | 15 mg  |
| Hydroksypropylmetylcellulose | 2 mg   |
| Magnesiumstearat             | 3 mg   |

Også som eksempel kan en enhetsadministreringsform av artesunat i tablettform omfatte 50 eller 100 mg artesunat og vanlige eksipienter, for eksempel laktose, kroskarmellose, vannfri kolloidal silika, mikrokrySTALLincellulose og magnesiumstearat.

Også som eksempel kan en enhetsadministreringsform omfattende en kombinasjon av artesunat og T3 omfatte 1,5 mg T3 og 50 mg artesunat og dessuten vanlige eksipienter slik som stoffene nevnt ovenfor, idet den daglige dosen for en voksen oppnås i 4 inntak av én tablett eller ett inntak av 4 tabletter.

De samme dosene av T3, artesunat eller en kombinasjon av T3 og artesunat benyttes til enhetsformene for rektal administrering, med eksipientene kjent av fagpersonen.

5 For en administreringsmåte via parenteral injeksjon kan en enhetsadministreringsform av T3 omfatte for eksempel 1 mg T3 i en ampulle og også vanlige eksipienter som er velkjent for fagpersonen, slik som glycerol og en fosfatbuffer, idet ampullen er beregnet på 10 kg kroppsvekt.

10 Også som eksempel kan en enhetsadministreringsform av artesunat og T3 i en ampulle omfatte 24 mg artesunat og 1 mg T3 og dessuten vanlige eksipienter slik som nevnt ovenfor, idet ampullen administreres i en mengde på en ampulle per 10 kg kroppsvekt.

15 En ytterligere gjenstand for den foreliggende oppfinnelse er kombinasjonen av en virksom terapeutisk dose av minst ett tiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, særlig T3, og en virksom terapeutisk dose av artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat, idet nevnte doser tilføres nevnte pasient samtidig eller eventuelt sekvensielt, slik dette er beskrevet ovenfor, til anvendelse ved behandling og/eller forebygging av alvorlig malaria.

20 En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelse av en kombinasjon omfattende som virkestoffer et bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, slik som beskrevet ovenfor og artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat, til fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av alvorlig malaria.

En gjenstand for oppfinnelsen er til slutt

30 • et kit for anvendelse ved behandling eller forebygging av alvorlig malaria omfattende på den ene side minst et bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav, og på den annen side minst artemisinin eller et derivat derav, særlig artesunat, idet nevnte forbindelse med formel (VI) / forløper og artemisinin/derivat er i atskilte per-

35 fusjonsposer eller rom og beregnet på å tilføres samtidig eller sekvensielt, og

- et kit slik som definert ovenfor, karakterisert ved at det på den ene side omfatter minst 1,12- dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid, og på den annen side minst artesunat.

5

Kombinasjonen ifølge oppfinnelsen var gjenstand for farmakologiske og biokjemiske tester *in vivo* hos mus infisert med en *Plasmodium falciparum*-type (strengen *Plasmodium vinckei petteri*), slik at det er mulig å vise dens effekt og dens synergiske effekt for behandling av alvorlig malaria.

10

**Måling *in vivo* av malariahemmende aktivitet hos mus infisert med *Plasmodium vinckei petteri*, av kombinasjonen av 1,12- dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl) thiazolium]dibromid (T3) med artesunat**

**Definisjon av begreper som er benyttet i denne testen:**

15

- ED<sub>50</sub> = dose i mg/kg/dag som medfører en 50 % reduksjon av parasitemi, observert hos infisert mus,
- ED<sub>90</sub> = dose i mg/kg/dag som medfører en 90 % reduksjon av parasitemi, observert hos infisert mus,
- IP = intraperitoneal administrering,

20

- IV = intravenøs administrering,
- IR = intrarektal administrering.

**1. Beskrivelse av den benyttede *in vivo*-testen**

**– Infisering av mus**

25

På dag 0 (D0) inokuleres hunnmus av typen "Swiss" (OF1, 22–26 g), (Charles River Laboratories France, 59 rue de la Paix, 76410 Saint-Aubin-les-Elbeuf), ved IV-administrering i den kaudale venen, 10<sup>8</sup> parasitterte erythrocytter suspendert i 200 µl NaCl (0,9 %). De benyttede parasittene er av typen *Plasmodium vinckei petteri* (strengen 279 BY, levert av Dr. I Landau, Paris, Frankrike).

Musene akklimatiseres på forhånd i to uker. De får mat og drikke *ad libitum*.

- 5 Injeksjonen av  $10^8$  parasitterte erythrocytter medfører på dag 1 (D1) et parasiteminivå på mellom 5 % og 10 % ( $7,2 \% \pm 0,2 \%$ ). Strengen *Plasmodium vinckei petteri* opprettholdes ved ukentlig infisering hos mus med  $10^7$  til  $10^8$  parasitterte erythrocytter suspendert i en fosfatbufret saltløsning (0,9 %) (infeksjon ved intraperitoneal administrering).

#### **– Fremstilling av løsninger av T3 og artesunat**

- 10 Produktene oppløses i en 0,3 M fosfatbuffer (pH = 8,1). Den endelige konsentrasjonen av T3-løsning er mellom 40 og 200 mg/l avhengig av dosen. Den endelige konsentrasjonen av artesunatløsning er mellom 100 og 500 mg/l avhengig av dosen.

- 15 Produktene administreres IP. Administreringsvolumet er i størrelsesordenen 100 µl, men avhenger av musens vekt.

#### **Behandlinger**

- 20 Musene behandles én gang per dag i 4 dager på dagene D1, D2, D3 og D4 (Peters, W., J. H. Portus, and B. L. Robinson. 1975. The chemotherapy of rodent malaria. XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizonticidal activity. Ann. Trop. Med. Parasitol. 69:155-171, og: Ancelin ML, Calas M., Bonhoure A., Herbute S. and Vial H., In vivo antimalarial activity of mono and bis quaternary ammonium salts interfering with Plasmodium phospholipid metabolism. Antimicrob. Agents Chemother., 2003, 47, 2598-2605). Det benyttes fire mus per dose.

- 25 Dyret gis ved IP-administrering avhengig av tilfellet T3, artesunat eller blandingen av de to solubiliserte virkestoffene.

#### **Måling av parasitemi**

- 30 På den 5. dagen tas noen dråper blod fra musens hale for å bestemme parasitemien ved FACS (fluorescence-activated cell sorter) og utføre et blodutstryk. Parasitemien bestemmes først ved FACS på 20 000 celler. De røde blodcellene tatt for FACS bestemmes med glutaraldehyd og merkes deretter med et fluor-

krom (YOYO1®) som merker DNA og derfor bare parasitterte celler (Barkan, D., Ginsburg, H., and Golenser, J. 2000. Optimisation of flow cytometric measurement of parasitemia in plasmodium-infected mice. Int. J. Parasitol. 30 : 649-653). Parasitemiene under 15 % telles deretter på nytt på utstryk. Utstrykene fastsettes med metanol og farges deretter med Giemsa. Antallet parasitterte blodceller telles under et mikroskop. Parasitemien uttrykkes som en prosent av infiserte erythrocytter i prøven, på et utvalg av 2000 celler. ED<sub>50</sub>- og ED<sub>90</sub>-verdiene bestemmes på D5. Parasitemien bestemmes fra den 1. til den 10. dagen av behandlingen, deretter til den 15., 22. og 47. dagen.

Musene for hvilke utstryket på D5 ikke viser spor etter parasitter, kontrolleres igjen minst 1 måned etter avsluttet behandling, for å påvise en mulig gjenoppblussing av parasitter. Den helbredende dosen er den dosen av produkt som sikrer overlevelse av hele det behandlede settet dyr etter én måned.

#### **Bestemmelse av ED<sub>50</sub>**

0 %-hemming svarer til gjennomsnittet av parasitemier observert hos ubehandlede, infiserte mus. 100 %-hemming svarer til en svært svak eller null parasitemi, under 0,01 %. ED<sub>50</sub>-verdiene bestemmes ved lineær interpolasjon av dose/respons-kurven representert i logaritmen av konsentrasjoner.

#### **2. Måling av den malariahemmende aktiviteten til T3 og artesunat på en *Plasmodium vinckei petteri*-parasittstreng in vivo**

For å vise en synergistisk effekt mellom de to forbindelsene er det viktig å kjenne deres aktivitet når de administreres alene, for å kombinere dem ved doser nær deres ED<sub>50</sub>. Tilfellet av parenteral administrering derav svarer til den kliniske situasjonen med alvorlig malaria. I dette tilfellet er det viktig hurtig å redusere parasitemien de første dagene av behandlingen. Ved de testede dosene reduserer ikke artesunat administrert alene parasitemien den første dagen, og heller ikke de neste dagene (figur 1). T3 reduserer effektivt parasitemien etter 4 dagers behandling ved en dose på 1 mg/kg/d, men forhindrer ikke en økning i parasitemi etter første dags behandling (figur 2).

De oppnådde ED<sub>50</sub>-verdiene er angitt i nedenstående tabell I:

**Tabell I**

|           | ED <sub>50</sub> (mg/kg/dag) |
|-----------|------------------------------|
| T3        | 0,55                         |
| artesunat | >2,5                         |

Jo lavere ED<sub>50</sub> er, desto bedre er aktiviteten. Således viser T3 alene en bedre aktivitet på parasitemi (0,55 mg/kg/dag) enn artesunat alene (>2,5 mg/kg/dag). Dessuten gir T3 alene ved en dose på 0,5 mg/kg/dag en mulighet til fullstendig helbredelse etter én måned (resultatene ikke vist), mens artesunat alene ved en dose på 2,5 mg/kg/dag ikke gjør det.

### **3. Måling av den malariahemmende aktiviteten til kombinasjonen T3/artesunat på en *Plasmodium vinckei petteri*-parasittstreng in vivo**

For denne kombinasjonsstudien ble dosen på 2,5 mg/kg/d artesunat (litt under, men nær ED 50) valgt, idet dosen på 0,5 mg/kg/d er helt inaktiv på parasitemi etter 4 dager. T3 ble evaluert i kombinasjon med en lavere dose, nær og over ED<sub>50</sub>, dvs. 0,2, 0,5 og 1 mg/kg/d

Som angitt på figurene 3, 4 og 5 gjør kombinasjonen omfattende T3 (ved alle ovennevnte doser) med artesunat til stede ved en dose på 2,5 mg/kg/dag det overraskende nok mulig i vesentlig grad å redusere parasiteminivået sammenlignet med atskilt administrering av T3 alene eller artesunat alene. Særlig er det viktig å merke seg at 24 t etter første administrering (2. dag) og uansett tilført T3-dose observeres en reduksjon i parasitemi hos mus, mens de enkeltvis tilførte produktene er inaktive på dette tidspunkt. Tabell II (og figur 3, 4 og 5) viser gjennomsnittet av parasitemiene registrert på denne 2. dagen (4 dyr per dose). Det bør anføres at det er en statistisk synergistisk effekt 24 timer etter første administrering (2. dag) for T3 ved doser på 0,2, 0,5 og 1 mg/kg i kombinasjon med artesunat ved en dose på 2,5 mg/kg. Denne meget signifikante synergistiske effekten etter første behandlingsdag er særlig viktig i forbindelse med behandling av alvorlig malaria, hvor legen nettopp forsøker å oppnå en massiv og hurtig reduksjon i pasientens parasitemi for å avvise den letale prognosen.

**Tabell II**

| Artesunat | T3        | parasitemi D1 | parasitemi D2 | parasitemi D5 |
|-----------|-----------|---------------|---------------|---------------|
| (mg/kg/d) | (mg/kg/d) |               |               |               |
| 0         | 0         | 7,20 %        | 26,90 %       | død           |
| 2,5       | 0         | 7,00 %        | 32,90 %       | 58,20 %       |
| 2,5       | 0,2       | 8,10 %        | 5,70 %        | 54,90 %       |
| 2,5       | 0,5       | 8,30 %        | 3,40 %        | 15,10 %       |
| 2,5       | 1         | 6,10 %        | 5,10 %        | 10,70 %       |
| 0         | 0,2       | 6,60 %        | 35,00 %       | 55,20 %       |
| 0         | 0,5       | 7,80 %        | 34,00 %       | 56,80 %       |
| 0         | 1         | 7,20 %        | 27,90 %       | 19,40 %       |

5 Med utgangspunkt i T3-dosen på 0,5 mg/kg/dag kombinert med 2,5 mg/kg/d artesunat holdes parasitemien på sin utgangsverdi før behandling, under hele behandlingen, mens den enkelte administrering av produkter ikke gjør dette mulig (tabell II, figur 3, 4 og 5).

10 T3-forbindelsen er ansvarlig for den dominerende effekten på fullstendig helbredelse av mus etter én måned. Samtidig administrering av artesunat ved 2,5 mg/kg/dag forbedrer ikke den helbredende dosen oppnådd bare med T3.

Tabell III sammenfatter resultatene drøftet ovenfor.

**Tabell III**

|                        |     |                                                      |                                                      | T3 (mg/kg/d)                                                              |
|------------------------|-----|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                        |     | 0                                                    | 0,2                                                  | 0,5      1                                                                |
| Artesunat<br>(mg/kg/d) | 0   |                                                      | doseavhengig reduksjon i parasittvekst fra D3 til D5 | doseavhengig reduksjon i parasittvekst fra D3 til D5, helbredende dose    |
|                        | 2,5 | doseavhengig reduksjon i parasittvekst fra D3 til D5 | reduksjon i parasitemi i forhold til D0, ved D1      | reduksjon i parasitemi i forhold til D0 under hele behandlingens varighet |

5

Når de to virkestoffene tilføres i kombinasjon, reduseres parasitemien således i signifikant grad de fire første dagene av behandlingen. Effekten er atskillig større ved doser som kan sammenlignes med, eller som også er lavere enn, de doser som er fastsatt for administrering av hver av de to virkestoffene betraktet enkeltvis.

10

Særlig når T3 administreres i kombinasjon med artesunat, med artesunat til stede ved en dose på minst 2,5 mg/kg/dag, observeres en fordelaktig effekt på reduksjonen i parasitemi. Det er derfor underforstått at kombinasjonen av de to virkestoffene er særlig virksom i et vindu definert av en minstedose på én av forbindelsene og forholdet mellom én av forbindelsene og den andre innenfor dette vinduet.

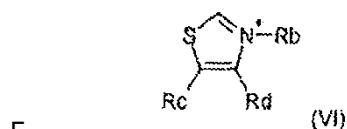
15

Resultatene oppnådd *in vivo* hos mus infisert med *P. vinckei petteri* viser at kombinasjonen ifølge oppfinnelsen av artemisinin eller et derivat derav (særlig artesunat) og et bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI), særlig T3, er fordelaktig for behandling av alvorlig malaria.

20

**P a t e n t k r a v****1. Kombinasjon omfattende som virkestoffer**

- et bistiazoliums salt, som er en forbindelse med formel (VI):

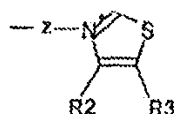


hvor

Rb er:

- 10
- en R<sub>1</sub>-gruppe som i seg selv er et hydrogenatom, et C1-C5-alkylradikal, eventuelt substituert med et arylradikal (særlig et fenylnadikal), et hydrokxy, et alkoksy, hvor alkylradikalet omfatter fra 1 til 5 karbonatomer, eller aryloksy (særlig fenoksy),

- eller en T-gruppe, idet T er gruppen med formel:



hvor:

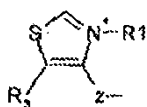
- 15
- R<sub>2</sub> er et hydrogenatom, en C1-C5-alkylgruppe eller en -CH<sub>2</sub>-COO-alkyl(C1-C5)-gruppe,
  - R<sub>3</sub> er et hydrogenatom, et C1-C5-alkyl- eller alkenylradikal, eventuelt substituert med -OH, en fosfatgruppe, et alkoksyradikal, hvor alkylradikalet er C1-C3, eller aryloksy, eller et alkyl- (eller aryl)karbonyloksygruppe,
- 20
- eller eventuelt R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> i fellesskap danner en ring med 5 eller 6 karbonatomer, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> kan kobles og danne en ring eller en heterosyklisk ring med fra 5 til 7 ledd, eventuelt omfattende én eller flere heteroatomer O og/eller S.
- 25
- Z er et C6-C21-alkylradikal, særlig fra C12 eller C13 til C21, eventuelt med innsetting av én eller flere multiple bindinger, og/eller av én eller fle-

re heteroatomer O og/eller S, og/eller av én eller flere aromatiske ringer, og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene,

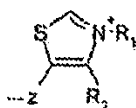
forutsatt at Z ikke er et C6–C8-alkylradikal når  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er et metylradikal, eller når  $R_c$  og  $R_d$  på den ene side og  $R_2$  og  $R_3$  på den annen side i fellesskap danner aromatiske ringer med 6 karbonatomer,

5

$R_d$  er  $R_2$  slik som definert ovenfor eller P, idet P er gruppen med formel:



$R_c$  er  $R_3$  slik som definert ovenfor eller U, idet U er gruppen med formel:

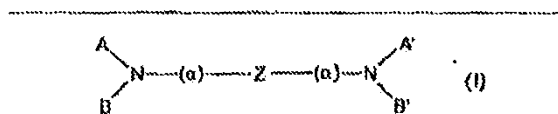


10

idet det er underforstått at  $R_b = T$ , hvis  $R_c = R_3$  og  $R_d = R_2$ ,  $R_d = P$ , hvis  $R_c = R_3$  og  $R_b = R_1$ , og  $R_c = U$ , hvis  $R_b = R_1$ , og  $R_d = R_2$ , i form av en fri base, av et salt, av et hydrate eller av et solvat,

■ eller en forløper derav valgt fra forbindelsene med formel (I) til (V),

■■ idet forbindelsen (I) svarer til formelen:

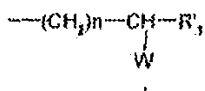


15

hvor

• A og A' er like eller forskjellige fra hverandre og er:

. enten henholdsvis en gruppe A og A' med formel:



hvor n er et heltall fra 2 til 4: R'<sub>1</sub> er et hydrogenatom, et C1–C5-alkylradikal, eventuelt substituert med et arylradikal (særlig et fenylradikal), et hydroksy, et alkoksy, hvor alkylradikalet omfatter fra 1 til 5 karbonatomer, eller aryloksy (særlig fenoksy):

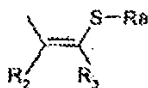
og W er et halogenatom valgt fra klor, brom eller jod, eller en nukleofugal gruppe som tosylradikalet CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>, mesitylradikalet CH<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-SO<sub>3</sub>-radikalet eller NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub>-radikalet,

eller en gruppe A<sub>2</sub> som er et formylradikal -CHO, eller et acetylradikal -CO-CH<sub>3</sub>,

– B og B' er like eller forskjellige fra hverandre og er:

enten henholdsvis gruppene B<sub>1</sub> og B'<sub>1</sub>, hvis A og A' henholdsvis er A<sub>1</sub> og A'<sub>1</sub>, idet B<sub>1</sub> og B'<sub>1</sub> er en gruppe R<sub>1</sub> som har samme definisjon som R'<sub>1</sub> ovenfor, men ikke kan være et hydrogenatom,

eller henholdsvis gruppene B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub>, hvis A og A' er A<sub>2</sub>, idet B<sub>2</sub> eller B'<sub>2</sub> er gruppen R<sub>1</sub> slik som definert ovenfor, eller en gruppe med formel:



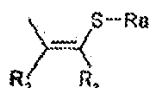
hvor -Ra er en RS-- eller RCO--gruppe, hvor R er et lineært, forgrenet eller syklisk C1–C6-, særlig C1–C5-alkylradikal, eventuelt substituert med én eller flere hydroksy-, alkoksy- eller aryloksygrupper, eller en aminogruppe og/eller en -COOH- eller COOM-gruppe, hvor M er en C1–C3-alkyl, et fenyl- eller benzylradikal, hvor fenylradikalet eventuelt er substituert med minst ett C1–C5-alkyl- eller alkoksyradikal, idet nevnte grupper eventuelt er substituert med en aminogruppe, eller med en nitrogenholdig eller oksygenert heterosykel, en -COOH-gruppe eller en -COOM-gruppe, eller en gruppe -CH<sub>2</sub>-heterosykel, hvor heterosykelene har 5 eller 6 elementer og er nitrogenholdig og/eller oksygenert,

$R_2$  er et hydrogenatom, et C1–C5-alkylradikal eller en  $-\text{CH}_2\text{-COO-}$ alkylgruppe (C1–C5),

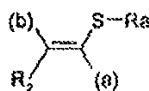
og  $R_3$  er et hydrogenatom, et C1–C5-alkyl- eller alkenylradikal, eventuelt substituert med  $-\text{OH}$ , en fosfatgruppe, et alkoksyradikal, hvor alkylradikalet er C1–C3, eller aryloksy, eller en alkyl- (eller aryl)karbonyloksygruppe, eller eventuelt  $R_2$  og  $R_3$  i fellesskap danner en ring med 5 eller 6 karbonatomer, R og  $R_3$  kan kobles og danne en ring med 5 til 7 atomer (karbon, oksygen, svovel)

– a er:

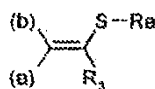
enten en enkeltbinding, når A og A' er A1 og A'1, eller når A og A' er A<sub>2</sub>, dvs. en  $-\text{CHO-}$  eller  $-\text{COCH}_3$ -gruppe, og B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub> er:



enten, når A og A' er A<sub>2</sub>, og B<sub>2</sub> og B'<sub>2</sub> er R<sub>1</sub>, en gruppe med formel:



eller en gruppe med formel:



hvor (a) er en binding mot Z og (b) en binding mot nitrogenatomet,

– Z er et C6–C21-, særlig C12- eller C13–C21-alkylradikal, eventuelt med innsetting av én eller flere multiple bindinger, og/eller av én eller flere heteroatomer O og/eller S, og/eller av én eller flere aromatiske ringer, og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene, forutsatt at R'<sub>1</sub> ikke er H eller et C1- eller C2-alkylradikal, når n = 3 eller 4, R<sub>1</sub> er et C1–C4-alkylradikal og Z er et C6–C10-alkylradikal,



**2.** Kombinasjon til anvendelse ifølge krav 1, **karakterisert ved at** bistiazoliumsaltet, en forbindelse med formel (VI), er valgt fra:

- 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid:
- 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid,
- 5      – 1,12-dodekametylenbis(4-metylthiazolium)dijodid,
- 1,16-heksadekametylenbis[4-metyl-5-(2-metoksyetyl)thiazolium]dijodid,
- 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1,4-dimetyl)thiazolium]dijodid,
- 3,10-dioksadodekametylenbis[5-(1-benzyl,4-metyl)-thiazolium]dibromid,
- dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dijodid,
- 10      – dodekametylenbis[5-(1-metyl-4-etoksykarbonyletyl)-thiazolium]dibromid,
- dodekametylenbis[4-(1-metyl)-thiazolium]dijodid,
- dodekametylenbis[4-(1-benzyl)-thiazolium]dibromid.

15      **3.** Kombinasjon til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 2, **karakterisert ved at** hvert av virkestoffene er beregnet på å administreres samtidig eller sekvensielt.

20      **4.** Farmasøytisk sammensetning omfattende terapeutisk virksomme doser med artemisinin eller et derivat derav, og minst ett bistiazoliumsalt, forbindelse med formel (VI), eller en forløper derav, slik som definert i krav 1, og også minst en farmasøytisk akseptabelt eksipient, til anvendelse ved behandling og/eller forebygging av alvorlig malaria.

25      **5.** Farmasøytisk sammensetning til anvendelse ifølge krav 4, **karakterisert ved at** bistiazoliumsaltet, en forbindelse med formel (VI), er 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid.

**6.** Farmasøytisk sammensetning til anvendelse ifølge krav 4 eller krav 5, **karakterisert ved at** artemisininderivatet er artesunat.

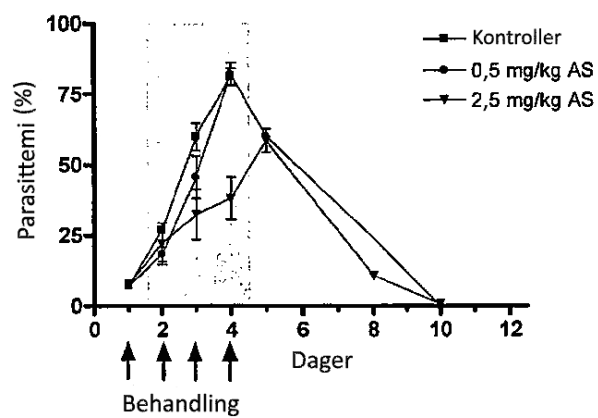
5       **7.** Farmasøytisk sammensetning til anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, **karakterisert ved at** den er tilpasset oral, rektal eller injiserbar administrering, og fortrinnsvis tilpasset intravenøs injeksjon, særlig i form av perfusjon.

10       **8.** Anvendelse av en kombinasjon ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, til fremstilling av et legemiddel for behandling eller forebygging av alvorlig malaria.

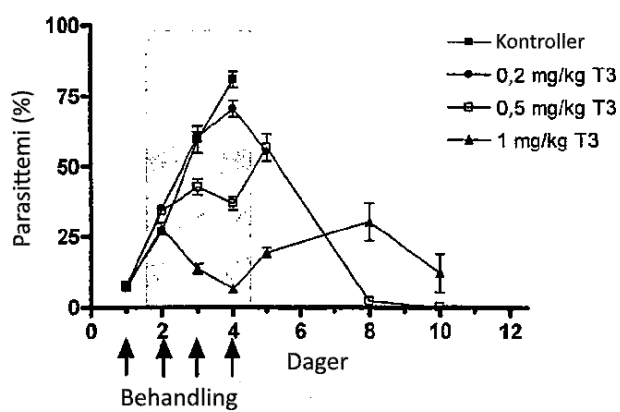
15       **9.** Kit til anvendelse ved behandling eller forebygging av alvorlig malaria, omfattende på den ene side minst ett bistiazoliumsalt, som er en forbindelse med formel (VI), eller en forløper derav, og på den annen side minst artemisinin eller et derivat derav, slik som definert i krav 1, idet nevnte forbindelse med formel (VI) eller en forløper derav og artemisinin eller et derivat derav befinner seg i atskilte kammer og er beregnet på å administreres samtidig eller sekvensielt.

20       **10.** Kit til anvendelse ifølge krav 10, **karakterisert ved at** det på den ene side omfatter minst 1,12-dodekametylenbis[4-metyl-5-(2-hydroksyetyl)thiazolium]dibromid og på den annen side minst artesunat.

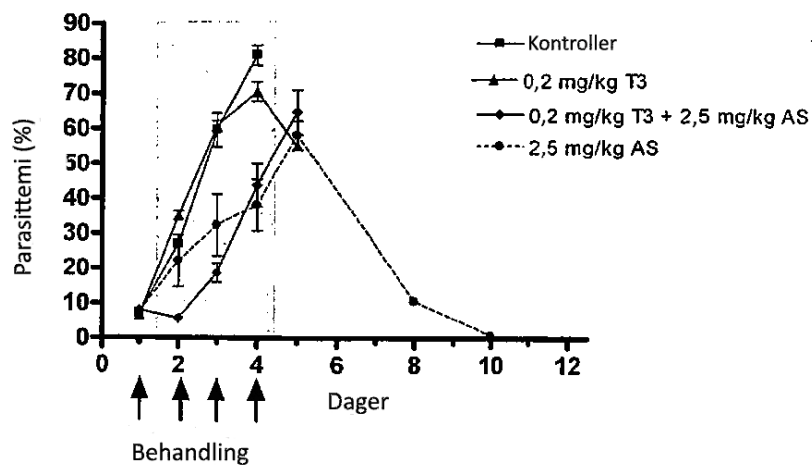
Figur 1 - Utvikling av parasittmien under og etter 4 dagers ip-behandling med artesunat (AS)



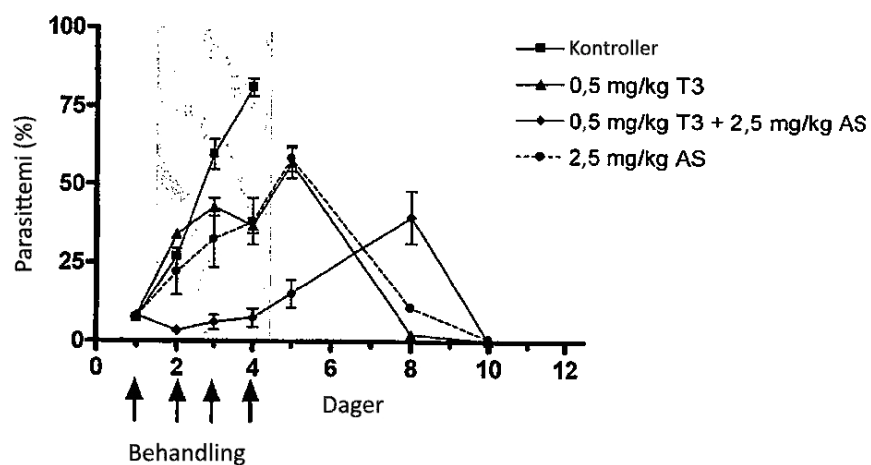
Figur 2 - Utvikling av parasittmien under og etter 4 dagers ip-behandling med T3



Figur 3 - Utvikling av parasittmien under og etter 4 dagers ip-behandling med T3 0,2 mg/kg/d og artesunat (AS) 2,5 mg/kg/d



Figur 4 - Utvikling av parasittmien under og etter 4 dagers ip-behandling med T3 0,5 mg/kg/d og artesunat (AS) 2,5 mg/kg/d



Figur 5 - Utvikling av parasitemien under og etter 4 dagers ip-behandling med T3 1 mg/kg/d og artesunat (AS) 2,5 mg/kg/d

