

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【公表番号】特表2017-514804(P2017-514804A)

【公表日】平成29年6月8日(2017.6.8)

【年通号数】公開・登録公報2017-021

【出願番号】特願2016-562579(P2016-562579)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 P 33/06

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/506

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月23日(2018.3.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

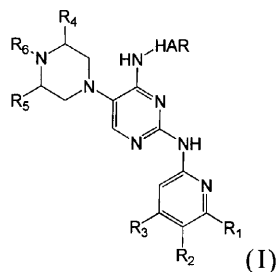
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

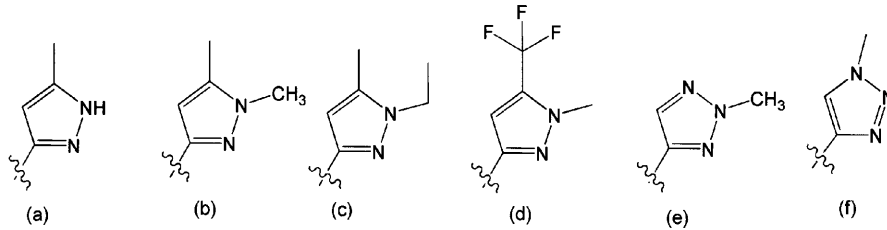
式(I)の化合物：

【化1】



(式中、H A Rは、

## 【化 2】



から選択される 5 員のヘテロアリール環であり、

$R^1$  は、各出現ごとに独立して H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$  及び  $C_3 - C_5$  シクロアルキルから選択され；

$R^2$  は、各出現ごとに独立してハロ、 $-CN$  及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^3$  は、各出現ごとに独立して H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_3 - C_5$  シクロアルキル及び  $CF_3$  から選択され；

$R^4$  は、各出現ごとに独立して H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^5$  は、各出現ごとに独立して H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^6$  は、各出現ごとに独立して H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択される)、又はその錯体、水和物、溶媒和物、多形体、互変異性体、幾何異性体、光学活性体、又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

メチル等の  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^2$  がハロゲンである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^3$  が、シクロブチル又はシクロプロピル等の  $C_3 - C_5$  シクロアルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^3$  が、エチル等の  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

## 【請求項 6】

$R^4$  が、メチル等の  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

## 【請求項 7】

$R^5$  が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^6$  が H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

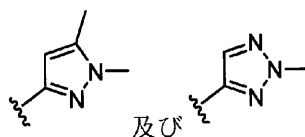
$R^6$  が、メチル等の  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

## 【請求項 10】

HAR が、以下の基

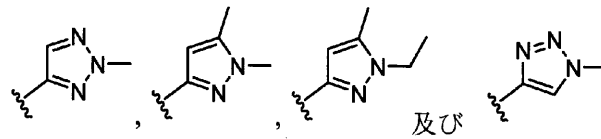
## 【化 3】



から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>1</sup>がメチルであり；R<sup>2</sup>が、フッ素、塩素及びCNから選択され；R<sup>3</sup>が、シクロブチル、エチル及びシクロプロピルから選択され；R<sup>4</sup>が、水素及びメチルから選択され；R<sup>5</sup>が水素であり；R<sup>6</sup>が、水素及びメチルから選択され；H A Rが  
【化4】



から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

前記化合物が、以下の群から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、錯体、水和物、溶媒和物、互変異性体、多形体、ラセミ混合物、光学活性体、及び薬学的に活性な誘導体。

N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - N4 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N4 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N4 - (1 - エチル - 5 - メチル - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [(3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - N4 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (5 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N4 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

4 - シクロプロピル - 6 - [[4 - [(1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル)アミノ] - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - カルボニトリル；

N4 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) - N2 - (4 - エチル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N4 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) - N2 - (4 - エチル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (4 - シクロブチル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - N4 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (5 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - N4 - (2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (5 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - N4 - (1 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N2 - (5 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - ピリジル) - 5 - [3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - N4 - (2 - メチルトリアゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；

N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - N 4 - ( 1 , 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;

N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - N 4 - ( 1 - メチルトリアゾール - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; 及び

N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - N 4 - ( 2 - メチルトリアゾール - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン。

【請求項 1 3】

前記化合物が、N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - N 4 - ( 1 , 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、及びその活性代謝物、N 2 - ( 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - N 4 - ( 1 , 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル ) - 5 - [ 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンから選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、N 4 - ( 1 , 5 - ジメチルピラゾール - 3 - イル ) - N 2 - ( 4 - エチル - 5 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

前記化合物が N 2 - ( 5 - クロロ - 4 - シクロプロピル - 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 5 - [ 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - N 4 - ( 2 - メチルトリアゾール - 4 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体とを含有する医薬組成物。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 種の更なる抗マラリア剤を更に含有する、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記更なる抗マラリア剤が、アルテミシニン若しくはアルテミシニン誘導体（例えば、アルテメテル又はジヒドロアルテミシニン）、クロロキニン、メフロキン、キニン、アトコンノプログアニル、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキニン、ハロファントリン、ピロナリジン、ルメファントリン、ピリメタミン - スルファドキシニ、ピペラキン、アモジアキン、アトバコン、プログアニル塩酸塩、スピロ [ 3 H - インドール - 3 , 1 ' ' - [ 1 H ] ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール ] - 2 ( 1 H ) - オン ( C A S 登録番号 : 1 1 9 3 3 1 4 - 2 3 - 6 ) 、 5 , 7 ' - ジクロロ - 6 ' - フルオロ - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロ - 3 ' - メチル - ( 1 ' R , 3 ' S ) - ] 、 イオウ、 [ 4 - [ [ 2 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 5 - メチル [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ] アミノ ] フェニル ] ペンタフルオロ - ] ( C A S 登録番号 : 1 2 8 2 0 4 1 - 9 4 - 4 ) 、 モルホリン、 4 - [ 2 - ( 4 - シス - ジスピロ [ シクロヘキサン - 1 , 3 ' - [ 1 , 2 , 4 ] トリオキサラン - 5 ' , 2 ' ' - トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 3 , 7 ] デカン ] - 4 - イルフェノキシ ) エチル ] - ] ( C A S 登録番号 : 1 0 2 9 9 3 9 - 8 6 - 3 ) 、 キナクリン、プリマキン、タフェナキン、ドキシサイクリン、フェロキン、及びアルテロランから選択される、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

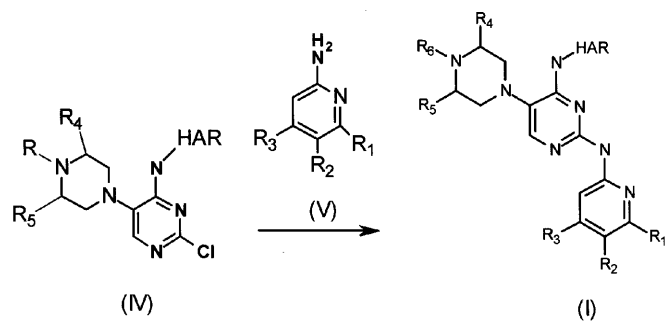
マラリア原虫に起因するマラリア若しくは寄生虫感染症の治療若しくは予防のための、

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬組成物。

【請求項 20】

パラジウム触媒アミノノ下条件下、以下のように式 (IV) の誘導体を式 (V) の誘導体と反応させ、式 (X) の中間体へと導く工程を含む、式 (I) の化合物の製造方法：

【化 7】



(式中、R は R<sup>6</sup> であり、R<sup>6</sup> はアルキルである)。