

【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 27 年 9 月 3 日 (2015.9.3)

【公表番号】特表 2014-524464 (P2014-524464A)

【公表日】平成 26 年 9 月 22 日 (2014.9.22)

【年通号数】公開・登録公報 2014-051

【出願番号】特願 2014-526594 (P2014-526594)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04 (2006.01)

A 61 P 33/06 (2006.01)

A 61 P 33/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/4725 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

C 07 D 417/04 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

C 07 D 409/04 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04 C S P

A 61 P 33/06

A 61 P 33/00

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 31/4725

A 61 K 45/00

C 07 D 417/04

A 61 K 31/506

C 07 D 409/04

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 7 月 10 日 (2015.7.10)

【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

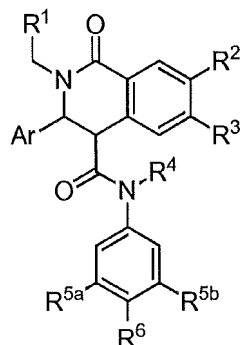
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の構造を有する化合物を含んでなる、マラリアの予防および / または治療で使用するための医薬組成物：

【化 1】



(I)

〔式中、

Ar は、2 - フラニル、3 - フラニル、イミダゾリル、4 - イソオキサゾリル、4 - ピラゾリル、N - メチル - 4 - ピラゾリル、5 - チアゾリル、5 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、5 - ピリミジニルおよび 4 - ピリダジニルから選択される単環ヘテロアリールであり；

R¹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、およびシクロブチルから選択され、これらは価数が許せば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メトキシル、およびエトキシルから選択される 0 ~ 3 個の基で置換されており；

R² および R³ は、独立して、水素、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルコキシル、シアノ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードから選択され；

R⁴ は、水素、C 1 - C 4 アルキルまたは加水分解可能な残基であり；

R^{5a} および R^{5b} は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、C 1 - C 4 アルコキシル、C 1 - C 4 ハロアルコキシルおよび C 1 - C 4 ポリハロアルコキシルから選択され；

R⁶ は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 ハロアルキル、C 1 - C 4 ポリハロアルキル、C 1 - C 4 アルコキシル、C 1 - C 4 ハロアルコキシルおよび C 1 - C 4 ポリハロアルコキシルから選択され；

但し、Ar が、非置換チオフェニルである場合、R¹ は、イソプロピルではない〕、または、その医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形、およびその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態。

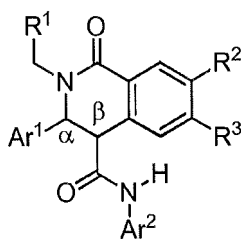
【請求項 2】

R⁴ が水素である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

式 (I) の化合物が下式の構造を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物：

【化 2】



(II)

〔式中、

Ar¹ は、3 - ピリジニル、4 - イソオキサゾリル、N - メチル - 4 - ピラゾリル、4 -

- ピラゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - チアゾリル、5 - ピリミジニルおよび 4 - ピリダジニルから選択される単環ヘテロアリールであり；

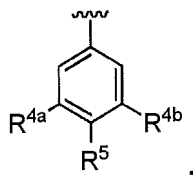
R^1 は、水素、メチル、エチル、 n - プロピル、 i - プロピル、シクロプロピル、 n - ブチル、 i - ブチル、 s - ブチル、 t - ブチルおよびシクロブチルから選択され、これらは価数が許せば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メトキシル、およびエトキシルから選択される 0 ~ 3 個の基で置換されており；

R^2 および R^3 は、独立して、水素、 $C1 - C4$ アルキル、 $C1 - C4$ アルコキシル、シアノ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードから選択され；

α および β の標識で示されている炭素原子の環置換基は、トランス配置を有し、

Ar^2 は、下式の構造を有し、

【化 3】



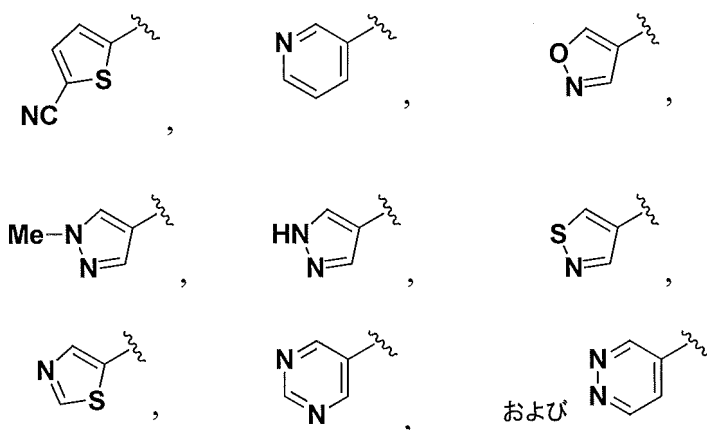
式中、 R^{4a} および R^{4b} は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、 $C1 - C4$ アルキル、 $C1 - C4$ ハロアルキル、 $C1 - C4$ ポリハロアルキル、 $C1 - C4$ アルコキシル、 $C1 - C4$ ハロアルコキシルおよび $C1 - C4$ ポリハロアルコキシルから選択され； R^5 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、 $C1 - C4$ アルキル、 $C1 - C4$ ハロアルキル、 $C1 - C4$ ポリハロアルキル、 $C1 - C4$ アルコキシル、 $C1 - C4$ ハロアルコキシルおよび $C1 - C4$ ポリハロアルコキシルから選択され；

但し、 Ar^1 が非置換チオフエニルである場合、 R^1 は、イソプロピルではない）、または、その医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形、およびその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態。

【請求項 4】

Ar^1 が、下記から選択される、請求項 3 に記載の 医薬組成物：

【化 4】



【請求項 5】

R^1 が、メチル、 n - プロピル、 i - プロピルおよびシクロプロピルから選択され、フルオロおよびメトキシルから選択される 0 ~ 3 個の基で場合により置換される、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

R^1 が CF_3 および $(CH_3)_2CH$ から選択される、請求項 1 または 2 に記載の 医薬

組成物。

【請求項 7】

R² および R³ が、独立して、水素、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシル、シアノ、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードから選択される、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

R² および R³ が、独立して、H、OCH₃ および F から選択される、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

R^{4a}、R^{4b} および R⁵ が、独立して、H、CN、F、Cl および OCF₃ から選択される、請求項 3 または 5 に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

式 (I) の化合物が以下の群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物：
 N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル)
 - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン
 - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2
 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボ
 キサミド ;
 N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル)
 - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリ
 ン - 4 - カルボキサミド ;
 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) -
 N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキ
 ノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピ
 リジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピ
 リジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (シクロプロピルメチル) - 1 - オキ
 ソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カ
 ルボキサミド ;
 N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 7 - メトキシ - 1 - オキ
 ソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カ
 ルボキサミド ;
 N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリ
 ジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジ
 ン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリ

ジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;
2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - (トリフルオロ
メトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミ
ド;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - イソブチル - 1 -
オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4
- カルボキサミド;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - イソブチル - 1 -
オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4
- カルボキサミド;

N - (3 - シアノフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン -
4 - カルボキサミド;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - シアノフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 -
オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソ
キノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テ
トラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - ト
リフルオロエチル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4
- テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1
H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1
H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン -
4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4
- カルボキサミド;

N - (3 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール -
4 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサ
ミド;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン -
4 - カルボキサミド;

2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - N -
(3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリ
ン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - イソブチル - 3 -

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 -

オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (イソチアゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

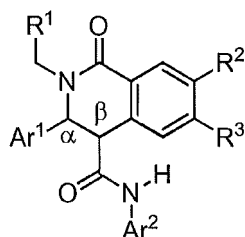
N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
および

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル - 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド。

【請求項 1 1】

下式の構造を有する化合物 :

【化 5】



(II)

〔式中、

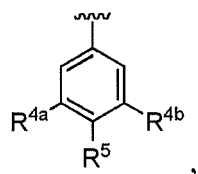
Ar¹ は、3 - ピリジニル、4 - イソオキサゾリル、N - メチル - 4 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - チアゾリル、5 - ピリミジニルおよび 4 - ピリダジニルから選択され ;

R¹ は、CF₃ および (CH₃)₂CH から選択され ;

R² および R³ は、独立して、H、OCH₃ および F から選択され ;

Ar² は、下式の構造を有し、

【化 6】



式中、R^{4a}、R^{4b} および R⁵ は、独立して、H、CN、F、Cl および OCF₃ から選択される〕、

または、その医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、または多形、およびその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態。

【請求項 1 2】

以下の群からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物 :

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリ

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ

[illegible]

キノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (イソチアゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ; および

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル - 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 ,

4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド。

【請求項 13】

以下の群からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物を含む、医薬組成物：

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (シクロプロピルメチル) - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;
2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 3 - (イソチアゾール - 4 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソブチル - 1 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド ; および

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル - 6 , 7 - ジフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボキサミド。

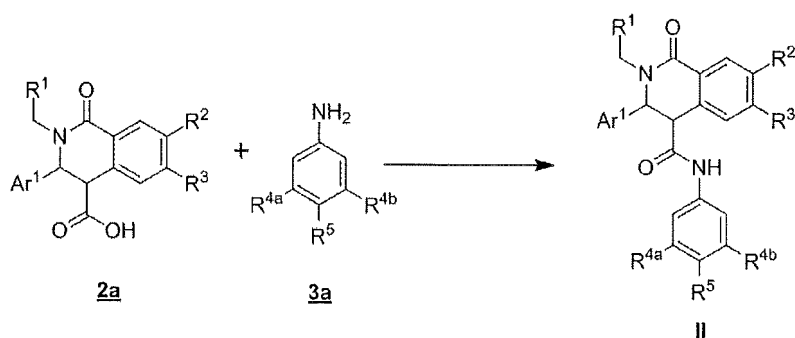
【請求項 1 4】

Ar、Ar²、R¹、R²、R³、R^{5a}、R^{5b} および R⁶ が、請求項 1 または 1 3 のいずれかに定義されるとおりである式 (I) に記載の少なくとも 1 つの化合物を含み、さらに、少なくとも 1 つのさらなる抗マラリア薬を含む、医薬製剤。

【請求項 1 5】

Ar¹ が、3 - ピリジニル、4 - (1 - メチルピラゾリル) および 4 - ピラゾリルから選択され；R¹ が、CF₃、プロピル、シクロプロピルおよび (CH₃)₂CH から選択され；R² および R³ が、独立して、H、OCH₃ および F から選択され；R^{5a}、R^{5b} および R⁶ が、独立して、H、CN、F、Cl および OCF₃ から選択される式 (I I) の化合物の調製方法であって、

【化 7】



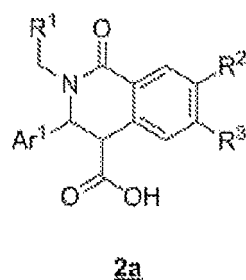
式 2 a のカルボン酸 [ここで、Ar¹ が、3 - ピリジニル、4 - (1 - メチルピラゾリル) および 4 - ピラゾリルから選択され；R¹ が、CF₃、プロピル、シクロプロピルおよび (CH₃)₂CH から選択され；R² および R³ が、独立して、H、OCH₃ および F から選択される] と、

式 3 a のアリアルアミン [ここで、R^{4a}、R^{4b} および R⁵ が、独立して、H、CN、F、Cl および OCF₃ から選択される] とを反応させる工程を含む、調製方法。

【請求項 1 6】

以下の群から選択される、式 2 a の中間体 [ここで、Ar¹ が、3 - ピリジニル、4 - (1 - メチルピラゾリル) および 4 - ピラゾリルから選択され；R¹ が、CF₃、プロピル、シクロプロピルおよび (CH₃)₂CH から選択され；R² および R³ が、独立して、H、OCH₃ および F から選択され；R^{5a}、R^{5b} および R⁶ が、独立して、H、CN、F、Cl および OCF₃ から選択される] :

【化 8】



1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 -

テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (1 - ブチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (イソチアゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - イソブチル - 3 - (5 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - シクロプロピルメチル - 3 - (5 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；

1 - オキソ - 2 - (1 - ブチル) - 3 - (5 - シアノチオフェン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸；および

2 - イソブチル - 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - カルボン酸。