



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2814820 B1

NORWAY

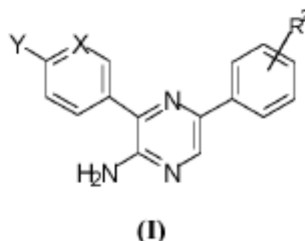
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.20
(86)	European Application Nr.	13712926.8
(86)	European Filing Date	2013.02.15
(87)	The European Application's Publication Date	2014.12.24
(30)	Priority	2012.02.17, US, 201261600324 P
(84)	Designated Contracting States	AL 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 RS SE SI SK SM TR
	Designated Extension States	BA ME
(73)	Proprietor	University Of Cape Town, Bremner Building Lovers Walk Private Bag X3, 7701 Rondebosch, ZA-Sør-Afrika MMV Medicines for Malaria Venture, 20 route de Pré-Bois, ICC, 1215 Geneva, CH-Sveits
(72)	Inventor	YOUNIS, Yassir, 6 RhodesviewCNR Sawkins&Park RDRosebank, 7700 CapeTown, ZA-Sør-Afrika CHIBALE, Kelly, 32 Franklin Road, 7708 Claremont, ZA-Sør-Afrika WITTY, Michael, John, 2 BridlewayWhitfield, DoverKent CT16 3NH, GB-Storbritannia WATERSON, David, Rue de la Colombière 12, CH-1260 Nyon, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	ANTI-MALARIAL AGENTS
(56)	References Cited	WO-A1-2007/147874 WO-A1-2008/074997 WO-A2-2011/086531 US-A1- 2012 225 857 DAVID A. FIDOCK ET AL: "Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 3, no. 6, 1 June 2004 (2004-06-01), pages 509-520, XP055061407, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd1416

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav**1.** Aminopyrazin med formel (I),

hvor X er CR¹ eller N; Y er valgt fra CF₃, -C(O)-NR³R⁴; O-R⁶; SO₂-R⁶; R¹ er valgt fra
 5 H og halogen; R² er valgt fra SO₂-R⁵ og -C(O)-R¹⁰; R³ og R⁴ er uavhengig valgt fra
 H og valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl; R⁵ er valgt fra -NR⁷R⁸ og R⁹; R⁶ er valgfritt
 substituert C₁-C₆-alkyl; R⁷ og R⁸ er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C₁-
 C₆-alkyl; R⁹ er valgfritt substituert C₁-C₆-alkyl eller valgfritt substituert C₃-C₈-
 cykloalkyl; R¹⁰ er -NR¹¹R¹²; R¹¹ og R¹² er uavhengig valgt fra H og valgfritt
 10 substituert C₁-C₆-alkyl eller NR¹¹R¹² danner sammen et valgfritt substituert
 heterocykloalkyl; samt farmasøytisk akseptable salter, komplekser, hydrater,
 solvater eller polymorfer, tautomerer, geometriske isomerer, optisk aktive former
 derav, hvor valgfritt substituert viser til grupper substituert med fra 1 til 5
 substituenten valgt fra gruppen bestående av "C₁-C₆-alkyl", "C₃-C₈-cykloalkyl",
 15 "amino", "halogen", hydroksy og nitro.

2. Aminopyrazin ifølge krav 1, hvor X er N.

3. Aminopyrazin ifølge krav 1, hvor X er CR¹.

4. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor Y er CF₃.

5. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor Y er -C(O)-
 20 NHR³.

6. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor Y er SO₂-R⁶.

7. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R² er SO₂-
 R⁵.

- 8.** Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R^2 er SO_2-R^9 .
- 9.** Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R^2 er SO_2-R^9 og R^9 er valgfritt substituert C_1-C_6 -alkyl.
- 5 **10.** Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R^2 er $-C(O)-R^{10}$.
- 11.** Aminopyrazin ifølge krav 10, hvor $NR^{11}R^{12}$ sammen danner et valgfritt substituert heterocykloalkyl.
- 12.** Aminopyrazin ifølge krav 10, hvor R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra H og valgfritt substituert C_1-C_6 -alkyl.
- 10 **13.** Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor aminopyrazinet er valgt fra den følgende gruppe:
- 3-(6-metoksypyridin-3-yl)-5-(4-(metylsulfonyl)fenyl)pyrazin-2-amin;
- 5-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-amin
- 15 5-(4-(metylsulfonyl)fenyl)-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin;
- 4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)benzamid;
- 4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)benzamid;
- (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- 20 (4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
- (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(piperazin-1-yl)metanon;
- (4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(piperazin-1-yl)-metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(morfolino)-metanon;

(4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(morfolino)metanon;

5 (4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metanon;

4-(5-amino-6-(3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)benzamid;

4-(5-amino-6-(4-(metylsulfonyl)fenyl)pyrazin-2-yl)benzamid;

4,4'-(3-aminopyrazin-2,6-diyl)dibenzamid;

4-(3-amino-6-(4-karbamoylfenyl)pyrazin-2-yl)-N-metylbenzamid;

10 4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)-N-metylbenzen-sulfonamid;

5-(4-(etylsulfonyl)fenyl)-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin;

5-(4-(isopropylsulfonyl)fenyl)-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin;

15 (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-(tert-butyl)piperazin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(3-hidroksypyrrolidin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-hidroksypiperidin-1-yl)metanon;

20 (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-hidroksypiperidin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-(tert-butyl)-piperazin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(1,4-diazepan-1-yl)metanon;

5 (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(1,4-diazepan-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(3-aminopyrrolidin-1-yl)metanon;

10 (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(3-aminopyrrolidin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(3-hydrokso-pyrrolidin-1-yl)metanon;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-amino-cykloheksyl)metanon;

15 (4-(5-amino-6-(4-(trifluormetyl)fenyl)pyrazin-2-yl)fenyl)(4-aminocykloheksyl)-metanon:

5-(4-(cyklopropylmetylsulfonyl)fenyl)-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin; og

5-(4-(cyklopropylsulfonyl)fenyl)-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)pyrazin-2-amin;

20 samt farmasøytisk akseptable salter, komplekser, hydrater, solvater eller polymorfer, tautomerer, geometriske isomerer, optisk aktive former og farmasøytisk aktive derivater derav.

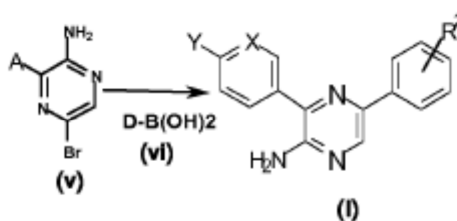
14. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, for anvendelse som et legemiddel.

15. Farmasøytisk formulering som inneholder minst ett aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens derav.

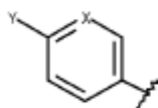
16. Farmasøytisk formulering ifølge krav 15, ytterligere omfattende et antimalariamiddel.

17. Aminopyrazin ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13 for anvendelse ved forebyggelse og/eller behandling av malaria.

18. Fremgangsmåte for fremstilling av et aminopyrazinderivat med formel **(I)**, omfattende trinnet å omsette et mellomprodukt med formel **(v)** med en borsyre med formel **(vi)** under Suzuki-reaksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel **(I)**:

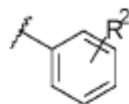


hvor X, Y, R¹ og R² har betydningene angitt i et hvilket som helst av de forutgående krav og A er



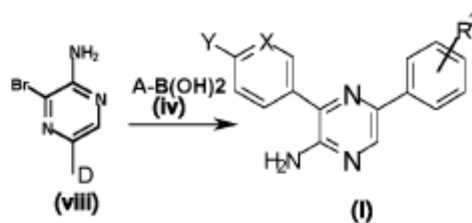
15

og D er:



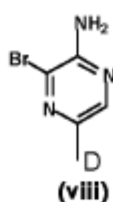
19. Fremgangsmåte for fremstilling av et aminopyrazinderivat med formel **(I)**, omfattende trinnet å omsette et derivat med formel **(viii)** med en borsyre med formel **(iv)** under Suzuki-reaksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel **(I)**:

20



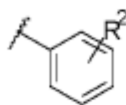
hvor A, D, X, Y, R¹ og R² har betydningene angitt i et hvilket som helst av de forutgående krav.

20. Mellomprodukt med formel (viii)



5

hvor D er



og R² har betydningen angitt i et hvilket som helst av de forutgående krav.

21. Mellomprodukt ifølge krav 20, hvor mellomproduktet er 3-brom-5-(4-(metylsulfonyl)fenyl)pyrazin-2-amin eller (4-(5-amino-6-brompyrazin-2-yl)fenyl)(3-hydroksypyrrolidin-1-yl)metanon.

10