



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3137455 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.12.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.15
(86)	European Application Nr.	15713170.7
(86)	European Filing Date	2015.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.03.08
(30)	Priority	2014.04.28, IN, 2142CH2014
(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	MMV Medicines for Malaria Venture, 20 route de Pré-Bois, ICC, 1215 Geneva, Sveits
(72)	Inventor	HAMEED PEER MOHAMED, Shahul, No. 718th SBM colonyMathikere, BangaloreKarnataka 560054, India PATIL, Vikas, House No- 706Ground Floor16th MainA-BlockSahakaranagar, BangaloreKarnataka 560092, India MURUGAN, Kannan, 3D Alagappuram South StreetPalaya pettaiGanthi Nagar(PO)Tamilnadu, Tirunelveli 627008, India VITHALRAO BELLALE, Eknath, Triambakeshwar NiwasA/P Rokda SawargaonTal- Ahmedpur, LaturMaharashtra 413515, India RAICHURKAR, Anandkumar, Sriniketan 1844th Main6th BlockBel LayoutVidyaranyapura, BangaloreKarnataka 560097, India LANDGE, Sudhir, 101 Saptagiri HomesSite 18/19Sector BAmruthnagar, BangaloreKarnataka 560092, India PUTTUR, Jayashree, 11 AECS Layout 2nd StageNear ISRO HQRMV extension 2nd StageSanjaynagar, BangaloreKarnataka 560094, India ROY CHOUDHURY, Nilanjana, Flat C4Kruthi Doddamane Apt.Hennur VillageKuvempu roadKalyan Nagar Post, BangaloreKarnataka 560043, India SHANBHAG, Gajanan, 16/2 Karnataka Layout 2nd stageBhuvaneshwari NagarKamala Nagar, BangaloreKarnataka 560079, India KOUSHIK, Krishna, Krishna KunjNo. 18 8 B MainSreenidhi LayoutVidyaranyapura, BangaloreKarnataka 560097, India

IYER, Pravin, D305Purva Venezia apartmentsYelahanka new Town,
BangaloreKarnataka 560064, India
KIRTHIKA SAMBANDAMURTHY, Vasan, A1601Nagarjuna Aster ParkYelahanka
new Town, BangaloreKarnataka 560064, India
SOLAPURE, Suresh, A309Nagarjuna Gardens 'F' BlockSahakarnagar,
BangaloreKarnataka 560092, India
NARAYANAN, Shridhar, E305Purva Venezia apartmentsYelahanka new town,
BangaloreKarnataka 560064, India

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

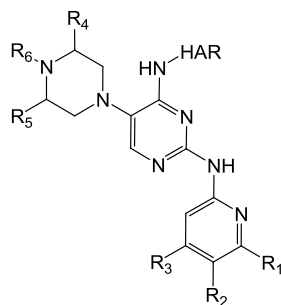
(54) Title **TRIAMINOPYRIMIDINE COMPOUNDS USEFUL FOR PREVENTING OR TREATING MALARIA**

(56) References
Cited: DENG X ET AL: "Discovery of novel 1H-imidazol-2-yl-pyrimidine-4,6-diamines as potential antimalarials", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 14, 15 July 2010 (2010-07-15) , pages 4027-4031, XP027103977, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-06-02], US-A1- 2009 048 250

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

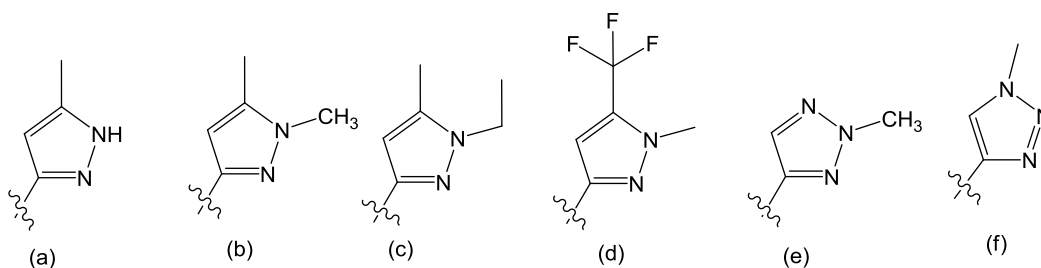
1. Forbindelse med formel (I):



(I)

5 eller et kompleks, et hydrat, et solvat, eller en polymorf, tautomer, geometrisk isomer, optisk aktiv form eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

HAR er et 5-leddet heteroarylringssystem valgt fra



10 **R¹** hver gang den forekommer er uafhængig valgt fra H, C₁₋₆-alkyl, CF₃ og C₃-C₅-cykloalkyl;

R² hver gang den forekommer er uafhængig valgt fra halogen, -CN og C₁₋₆-alkyl;

R³ hver gang den forekommer er valgt fra H, C₁₋₆-alkyl, C₃-C₅-cykloalkyl og CF₃;

R⁴ hver gang den forekommer er uafhængig valgt fra H og C₁₋₆-alkyl;

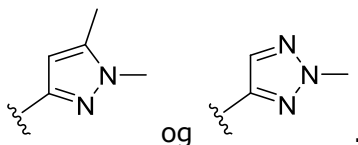
R⁵ hver gang den forekommer er uafhængig valgt fra H og C₁₋₆-alkyl; og

15 **R⁶** hver gang den forekommer er uafhængig valgt fra H og C₁₋₆-alkyl.

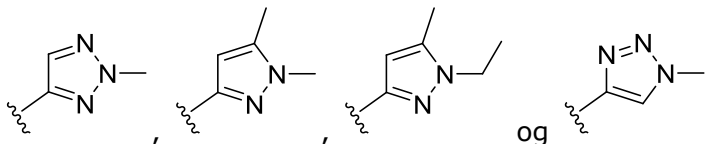
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor C₁₋₆-alkyl så som metyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R^2 er halogen.
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R^3 er C_3 - C_5 -cykloalkyl så som cyklobutyl eller cyklopropyl.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R^3 er C_{1-6} -alkyl så som etyl.
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R^4 er C_{1-6} -alkyl så som metyl.
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor R^5 er hydrogen.
- 10 8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R^6 er H.
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R^6 er C_{1-6} -alkyl så som metyl.
10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor HAR er valgt fra den følgende gruppe:

15



11. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er metyl; R^2 er valgt fra fluor, klor og CN; R^3 er valgt fra cyklobutyl, etyl og cyklopropyl; R^4 er valgt fra hydrogen og metyl; R^5 er hydrogen; R^6 er valgt fra hydrogen og metyl; og HAR er valgt fra



- 20 12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvor forbindelsen er valgt fra den følgende gruppe:

N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-N4-(1-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

- 5 N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-N4-(1-etyl-5-metylpirazol-3-yl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]-N4-(1-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

- 10 N2-(5-klor-4-cyklopropyl-6-metyl-2-pyridyl)-N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

4-cyklopropyl-6-[[4-[(1,5-dimetylpirazol-3-yl)amino]-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl]amino]-2-metylpyridin-3-karbonitril;

N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)-N2-(4-etyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

- 15 N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)-N2-(4-etyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(4-cyklobutyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin;

- 20 N2-(5-klor-4-cyklopropyl-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]-N4-(2-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(5-klor-4-cyklopropyl-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]-N4-(1-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(5-klor-4-cyklopropyl-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]-N4-(2-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

- 25 N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-N4-(1,5-dimetylpirazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-N4-(1-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin; og

N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-N4-(2-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin;

- 5 samt farmasøytisk akseptable salter, komplekser, hydrater, solvater, tautomerer, polymorfer, racemiske blandinger, optisk aktive former og farmasøytisk aktive derivater derav.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er valgt fra N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3,4-dimetylpiperazin-1-yl]-N4-(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin og dennes aktive metabolitt
10 N2-(4-cyklopropyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-N4-(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er N4-(1,5-dimetylpyrazol-3-yl)-N2-(4-etyl-5-fluor-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2,4-diamin.
15

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor forbindelsen er N2-(5-klor-4-cyklopropyl-6-metyl-2-pyridyl)-5-[3-metylpiperazin-1-yl]-N4-(2-metyltriazol-4-yl)pyrimidin-2,4-diamin.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
20 som helst av kravene 1 til 15, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel fortynner, eksipiens eller bærer.

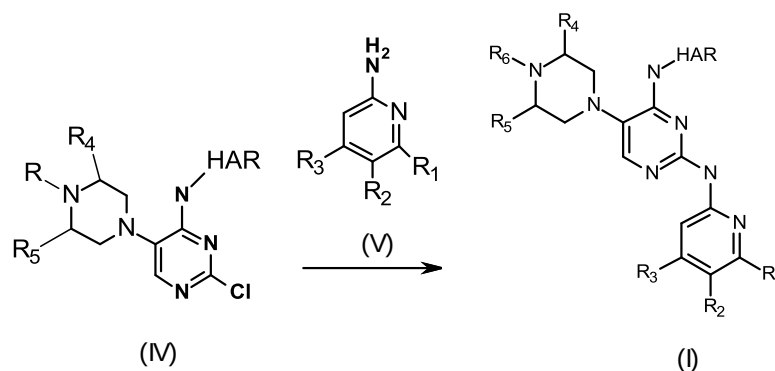
17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16, ytterligere omfattende minst ett ytterligere antimalariamiddel.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, hvor det ytterligere
25 antimalariamiddel er valgt fra artemisinin eller et artimisininderivat (så som artemeter eller dihydroartemisinin), klorkinin, meflokin, kinin, atokvon/proguanil, doksycyklin, hydroksyklorkinin, halofantrin, pyronaridin, lumefantrin, pyrimetamin-sulfadoksin, piperakin, amodiakin, atovakvon, proguanilhydroklorid, Spiro[3H-indol-3,1'-[1H]pyrido[3,4-b]indol]-2(1H)-on (CAS-registreringsnummer: 1193314-23-6),
30 5,7'-diklor-6'-fluor-2',3',4',9'-tetrahydro-3'-metyl-, (1'R,3'S)-], svovel, [4-[[2-(1,1-

difluoretyl)-5-metyl[1,2,4]triazol[1,5-a]pyrimidin-7-yl]amino]fenyl]pentafluor-]
(CAS-registreringsnummer: 1282041-94-4), morfolin, 4-[2-(4-cis-
dispiro[cykloheksan-1,3'-[1,2,4]trioksolan-5',2''-tricyklo[3.3.1.3⁷.3¹.1³,7]dekan]-4-yl-
fenoksy)etyl]-] (CAS-registreringsnummer: 1029939-86-3), kinakrin, primakin,
5 tafenakin, doksycyklin, ferrokin og arterolan.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, eller en
farmasøytisk sammensetning derav, for behandling eller forebyggelse av malaria
eller en parasittinfeksjon forårsaket av plasmodiumarter.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I),
10 omfattende trinnet å omsette et derivat med formel (IV) med et derivat med formel
(V) for å gi et mellomprodukt med formel (X), under palladium-katalyserte
amineringsbetingelser, som følger:



hvor R er R⁶ og R⁶ er alkyl.