



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2857404 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.02.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.08.23
(86)	European Application Nr.	13801320.6
(86)	European Filing Date	2013.06.03
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.06.04, JP, 2012127079
(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
(73)	Proprietor	Daiichi Sankyo Co., Ltd., 3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-kuTokyo 103-8426, JP- Japan
(72)	Inventor	TAKEDA, Yasuyuki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan YOSHIKAWA, Kenji, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan KAGOSHIMA, Yoshiko, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan YAMAMOTO, Yuko, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan TANAKA, Ryoichi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan TOMINAGA, Yuichi, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan KIGA, Masaki, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan HAMADA, Yoshito, c/o DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo 140-8710, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **IMIDAZO[1,2-b]PYRIDAZINE DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS**

(56) References

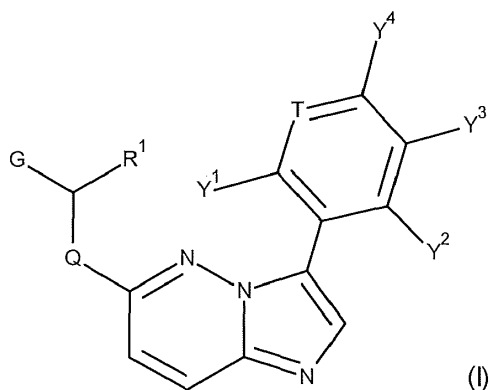
Cited:

WO-A1-2006/070943, WO-A1-2007/147646, WO-A1-2008/072682, WO-A2-2008/058126, JP-A-
2012 503 018, JP-A- 2009 227 599, JP-A- 2010 508 315, JP-A- 2011 520 887, WO-A2-
2011/049332

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. En forbindelse representert ved den generelle formelen (I) eller et farmasøytisk
5 akseptabelt salt derav:



hvor

R¹ representerer et hydrogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, en fluor-C₁-C₆ alkylgruppe, eller
en hydroksy-C₁-C₆ alkylgruppe;

10 Q representerer et oksygenatom eller R^aN, hvor

R^a representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₆ alkylgruppe;

G representerer en fenylgruppe eller en 5- eller 6-leddet heteroarylgruppe som har, i
ringen, 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av et nitrogenatom,
et oksygenatom, og et svovelatom, hvor den 5-leddede heteroarylgruppen eventuelt har

15 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av et halogenatom, en
cyanogruppe, en C₁-C₆ alkylgruppe, en C₁-C₆ alkoksygruppe, en dihalogen-C₁-C₆ alkyl-
gruppe, og en trihalogen-C₁-C₆ alkylgruppe, og

fenylgruppen og den 6-leddede heteroarylgruppen hver har eventuelt 1 til 3 substituenten

20 uavhengig valgt fra gruppen bestående av en 5- eller 6-leddet heteroarylgruppe som har,
i ringen, 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av et nitrogenatom,
et oksygenatom, og et svovelatom, et halogenatom, en cyanogruppe, en C₁-C₆

alkylgruppe, en C₁-C₆ alkoksygruppe, og en trihalogen-C₁-C₆ alkylgruppe;

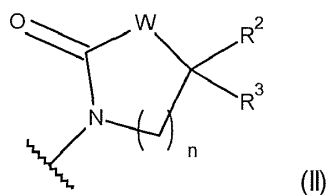
T representerer et nitrogenatom eller CR^b, hvor

25 R^b representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, en C₁-C₆
alkoksygruppe, eller en cyanogruppe;

Y¹ og Y² hver uavhengig representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₆
alkylgruppe, en C₁-C₆ alkoksygruppe, eller en cyanogruppe; og

Y³ og Y⁴ hver uavhengig representerer et hydrogenatom, en gruppe valg fra gruppe A
beskrevet nedenfor, eller

30 en gruppe representert ved den følgende formel (II):



hvor

W representerer et oksygenatom eller CR^cR^d , hvor

R^c og R^d hver uavhengig representerer et hydrogenatom, en C_1 - C_6 alkylgruppe, eller en aminogruppe, eller

R^c og R^d danner eventuelt en C_3 - C_6 sykloalkylgruppe sammen med karbonatomet bundet til R^c og R^d ; n representerer 0, 1, eller 2;

R^2 og R^3 hver uavhengig representerer et hydrogenatom, en aminogruppe, en C_1 - C_6 alkylgruppe, en amino- C_1 - C_6 alkylgruppe, en C_1 - C_6 alkylaminogruppe, eller en di- C_1 - C_6 alkylaminogruppe,

forutsatt at en hvilken som helst av Y^3 og Y^4 nødvendigvis representerer et hydrogenatom, og den andre gruppen representerer en gruppe forskjellig fra et hydrogenatom,

gruppe A: -O-M, -S-M, og -NH-M,

hvor M representerer en C_1 - C_6 alkylgruppe som har 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppe B beskrevet nedenfor, en amino- C_3 - C_6 sykloalkylgruppe, en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har ett nitrogenatom i ringen, eller en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppe D beskrevet nedenfor og som har ett nitrogenatom i ringen,

gruppe B: en aminogruppe, en hydroksygruppe, en C_1 - C_6 alkylaminogruppe, en di- C_1 - C_6 alkylaminogruppe, en C_3 - C_6 sykloalkylaminogruppe, en amino- C_3 - C_6 sykloalkylgruppe, en hydroksy- C_1 - C_6 alkylaminogruppe, en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har ett nitrogenatom i ringen, og en 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har ett nitrogenatom og ett oksygenatom i ringen,

den 4- til 6-leddede alifatisk heterosykliske gruppen som har ett nitrogenatom i ringen og den 6-leddede alifatisk heterosykliske gruppen som har ett nitrogenatom og ett oksygenatom i ringen som hver eventuelt har 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppe C beskrevet nedenfor,

gruppe C: et halogenatom, en C_1 - C_6 alkylgruppe, og en hydroksy- C_1 - C_6 alkylgruppe, og

gruppe D: en aminogruppe og et halogenatom.

2. En forbindelse i henhold til krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

Q representerer et oksygenatom.

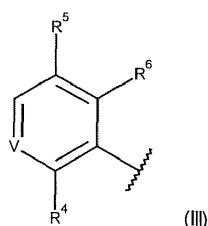
3. En forbindelse i henhold til krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

Q representerer $R^a N$, hvor

R^a representerer et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe.

4. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I), Y^3 representerer et hydrogenatom.

5. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I), G er representert ved den følgende formel (III):



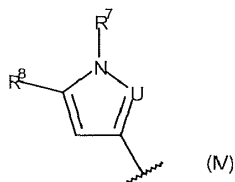
hvor

V representerer CR^e eller et nitrogenatom; og

R^4 , R^5 , R^6 , og R^e hver uavhengig representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en cyanogruppe, eller en 5- eller 6-leddet heteroarylgruppe som har, i ringen, 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra gruppen bestående av et nitrogenatom, et oksygenatom, og et svovelatom, forutsatt at når V representerer CR^e , representerer minst én av R^4 , R^5 , R^6 , og R^e et hydrogenatom.

6. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

G er representert ved den følgende formel (IV):



hvor

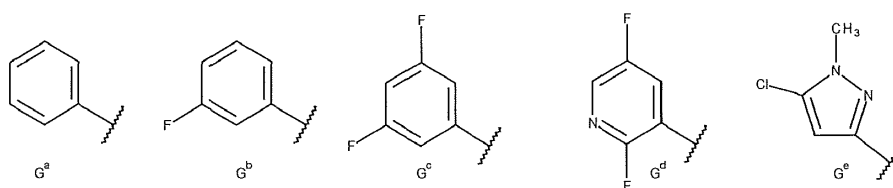
U representerer et nitrogenatom eller CH;

R^7 representerer et hydrogenatom eller en C_1 - C_6 alkylgruppe; og

R^8 representerer et hydrogenatom, en C_1 - C_6 alkylgruppe, eller et halogenatom.

7. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

G er en hvilken som helst av de følgende G^a til G^e:



8. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

Y⁴ representerer en gruppe valg fra gruppe A¹:

gruppe A¹: -O-M¹, -S-M¹, og -NH-M¹,

hvor M¹ representerer en C₁-C₆ alkylgruppe som har 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppe B¹ beskrevet nedenfor, en amino-C₃-C₆ sykloalkylgruppe, en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har ett nitrogenatom i ringen, eller en 5- eller 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe substituert med 1 eller 2 halogenatomer og som har ett nitrogenatom i ringen,

gruppe B¹: en aminogruppe, en hydroksygruppe, en C₁-C₆ alkylaminogruppe, en di-C₁-C₆ alkylaminogruppe, en C₃-C₆ sykloalkylaminogruppe, en amino-C₃-C₆ sykloalkylgruppe, en hydroksy-C₁-C₆ alkylaminogruppe, og en 4- til 6-leddet alifatisk heterosyklisk gruppe som har ett nitrogenatom i ringen,

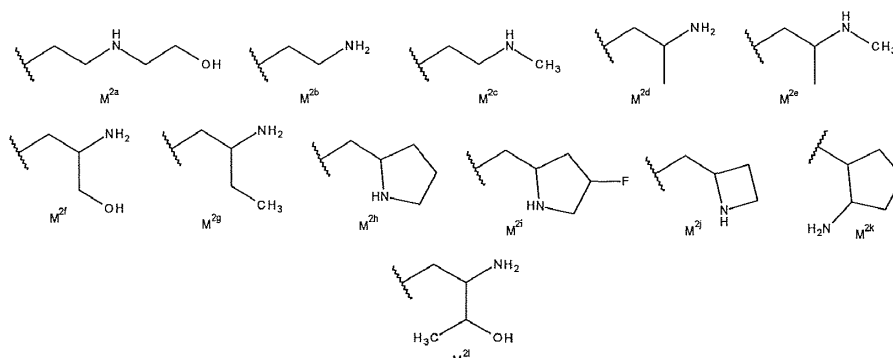
den 4- til 6-leddede alifatisk heterosykliske gruppen som har ett nitrogenatom i ringen som eventuelt har 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra gruppe C¹ beskrevet nedenfor, og

gruppe C¹: et halogenatom, en C₁-C₆ alkylgruppe, og en hydroksy-C₁-C₆ alkylgruppe.

9. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

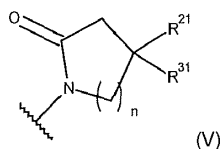
Y⁴ representerer -O-M², hvor

M² er en hvilken som helst av de følgende M^{2a} to M²ⁱ:



10. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I),

Y⁴ er representert ved den følgende formel (V):

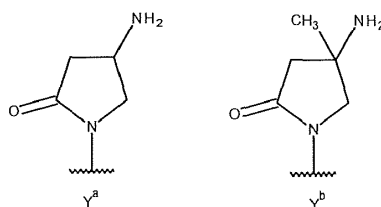


hvor

n representerer 1 eller 2; og

R^{21} og R^{31} hver uafhængig representerer et hydrogenatom, en aminogruppe, en C_1 - C_6 alkylgruppe, en amino- C_1 - C_6 alkylgruppe, eller en C_1 - C_6 alkylaminogruppe.

11. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst af kravene 1 til 7 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i formelen (I), Y^4 er den følgende Y^a eller Y^b :



12. En hvilken som helst forbindelse valgt fra den følgende gruppe eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]-3-[4-[[[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy]fenyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]-3-[4-[2-(methylamino)etoksy]fenyl]imidazo[1,2-b]pyridazin-6-amin,

3-[4-[[[(2S)-azetidin-2-yl]metoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

3-[4-[(2R)-2-aminopropoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

3-[4-[(2S)-2-aminopropoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]amino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on,

(4S)-4-amino-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-2-pyridyl]pyrrolidin-2-on,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-methylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on, og

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-methylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-3-metoksyfenyl]pyrrolidin-2-on.

13. En forbindelse valgt fra gruppen bestående av

N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]-3-[4-[[[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy]fenyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

3-[4-[(2R)-2-aminopropoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-metylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on,

N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]-3-[4-[[[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy]fenyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin maleat,

N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]-3-[4-[[[(2S)-pyrrolidin-2-yl]metoksy]fenyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin adipat,

3-[4-[(2R)-2-aminopropoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin metansulfonat,

3-[4-[(2R)-2-aminopropoksy]fenyl]-N-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etyl]imidazo[1,2-b]-pyridazin-6-amin adipat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on benzensulfonat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on hydroklorid,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on adipat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on laktat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-fluorfenyl)etoksy]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]fenyl]-pyrrolidin-2-on benzoat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-metylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on benzensulfonat,

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-metylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on adipat, og

(4S)-4-amino-1-[4-[6-[(3-fluorfenyl)metyl-metylamino]imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl]-fenyl]pyrrolidin-2-on kamforat.

14. En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som en aktiv ingrediens.

15. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i medisin.

16. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor.

17. En forbindelse for anvendelse i henhold til krav 16, hvor tumoren er hematologisk malign tumor (leukemi, lymfom, eller multiple myelom), hjernetumor, hode- og nakkekraft, spiserørskraft, magekraft, blindtarmskraft, tykktarmskraft, anuskraft, galleblærekraft, gallegangskraft, bukspyttkjertelkraft, gastrointestinal stromal tumor, lungekraft, leverkraft, mesotheliom, thyroidkraft, prostatakraft, neuroendokrin tumor, melanom, brystkraft, livmorkraft, livmorhalskraft, eggstokk kraft, osteosarkom, bløtvevs sarkom, Kaposis sarkom, myosarkom, nyrekraft, urinblærekraft, eller testikkelkraft.

18. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som har en detekterbar økning i ekspresjonsnivået av ROS1 gen.

19. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som har en detekterbar økning i ekspresjonsnivået av NTRK gen.

20. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som har en påvisbar ekspresjon av ROS1 fusjons-gen.

21. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som har en påvisbar ekspresjon av NTRK fusjons-gen.

22. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som kan behandles ved inhibisjon av ROS1 kinase enzymaktivitet.

23. En forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 13 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ved behandling av en tumor som kan behandles ved inhibisjon av NTRK kinase enzymaktivitet.

5

10