



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3177624 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	15760263.2
(86)	European Filing Date	2015.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2017.06.14
(30)	Priority	2014.08.06, US, 201462033684 P 2015.05.05, US, 201562157129 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
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	CHAPPIE, Thomas Allen, 59 Hemlock Hill Road, Carlisle, Massachusetts 01741, USA HAYWARD, Matthew Merrill, 3 Pyrus Court, Old Lyme, Connecticut 06371, USA HELAL, Christopher John, 18 Elm Street, Mystic, Connecticut 06355, USA LACHAPELLE, Erik Alphie, 69 Richard Brown Drive, Uncasville, Connecticut 06382, USA PATEL, Nandini Chaturbhai, 34 Mary Ellen Road, Waban, Massachusetts 02468, USA SCIABOLA, Simone, 109 River Street, Cambridge, Massachusetts 02139, USA VERHOEST, Patrick Robert, 23 Calvin Road, Newton, Massachusetts 02460, USA YOUNG, Joseph Michael, 1 Hampshire Road, Madison, Connecticut 06443, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

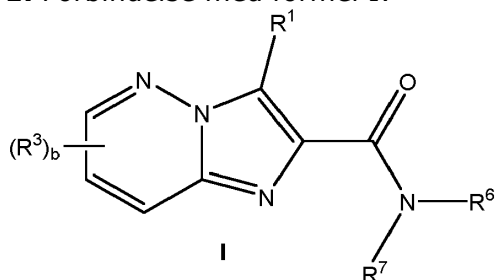
(54)	Title	IMIDAZOPYRIDAZINE COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/051342 DONNELL A F ET AL: "Identification of pyridazino[4,5-b]indolizines as selective PDE4B inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM,

NL, vol. 20, no. 7, 13 February 2010 (2010-02-13), pages 2163-2167, XP026971036, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-02-13] cited in the application
NAGANUMA K ET AL: "Discovery of selective PDE4B inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 12, 15 June 2009 (2009-06-15), pages 3174-3176, XP026138493, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.04.121 [retrieved on 2009-05-03] cited in the application

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:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R^1 er valgt fra gruppen bestående av $-(CH_2)_m-(C_3-C_8)$ sykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -(4- til 10-leddet) heterosykloalkyl, $-(CH_2)_m-(C_6-C_{10})$ aryl og $-(CH_2)_m$ -(5- til 14-leddet) heteroaryl, og, der det er kjemisk tillatt, er (C_3-C_8) sykloalkyl-, (4- til 10-leddet) heterosykloalkyl-, (C_6-C_{10}) aryl- og (5- til 14-leddet) heteroarylenhetene eventuelt

10 substituert med én til fem R^2 ;

når den er til stede, er hver R^2 uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydroksy, $-SF_5$, nitro, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkenyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkynyl, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyltio, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$, $-C(=O)-OR^4$ og eventuelt substituert (C_3-C_8) sykloalkyl;

15

når den er til stede, er hver R^3 uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano, hydroksy, $-SF_5$, nitro, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkenyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkynyl, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyltio, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$ og $-C(=O)-OR^4$;

20

R^4 og R^5 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen og eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl;

25

R^6 og R^7 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8)$ sykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -(4- til 10-leddet) heterosykloalkyl, $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10})$ aryl og $-(CH_2)_n$ -(5- til 10-leddet) heteroaryl, og der det er kjemisk tillatt, er (C_3-C_8) sykloalkylet, (det 4- til 10-leddede) heterosykloalkylet, (C_6-C_{10}) arylet og (det 5- til 10-leddede) heteroarylet eventuelt

30

substituert med én til fem R^8 ; eller

R^6 og R^7 , tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet, danner et (4-til 10-leddet) heterosykloalkyl, og der det er kjemisk tillatt, er (det 4- til 10-leddede) heterosykloalkylet eventuelt substituert med én til fem R^9 ;

når den er til stede, er hver R^8 uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydroksy, $-SF_5$, nitro, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkenyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkynyl, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyltio, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$, og $-C(=O)-OR^4$;

når den er til stede, er hver R^9 uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydroksy, $-SF_5$, nitro, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkenyl, eventuelt substituert (C_2-C_6) alkynyl, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyltio, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy, $-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^4)(C(=O)R^5)$, $-C(=O)N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-O-N(R^4)(R^5)$, $-C(=O)-R^4$, og $-C(=O)-OR^4$;

b er representert ved et heltall valgt fra 0, 1, 2 eller 3;

m er representert ved et heltall valgt fra 0, 1 eller 2; og

n er representert ved et heltall valgt fra 0, 1, 2, 3 eller 4.

2. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori m er 0, og R^1 er et (4- til 10-leddet) heterosykloalkyl eventuelt substituert med én til tre R^2 , hvori det eventuelt substituerte heterosykloalkylet er valgt fra gruppen bestående av azetidiny, dihydrofuranyl, dihydrotiofenyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotriazinyl, tetrahydropyrazolyl, tetrahydroooksazinyl, tetrahydropyrimidinyl, oktahydrobenzofuranyl, oktahydrobenzimidazolyl, oktahydrobenzotiazolyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oksazolidinyl, isotiazolidinyl, tiazolidinyl, pyrazolidinyl, tiomorfolinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiazinyl, tetrahydrotiadiazinyl, tetrahydroooksazolyl, morfolinyl, oksetanyl, tetrahydrodiazinyl, oksazinyl, oksatiazinyl, kinuklidinyl, kromanyl, isokromanyl, dihydrobenzodioksiny, benzodioksolyl, benzoksazinyl, indolinyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydrokinolyl, isokromyl, dihydro-1*H*-isoindolyl, 2-azabisyklo[2.2.1]heptanonyl, 3-azabisyklo[3.1.0]heksanyl og 3-azabisyklo[4.1.0]heptanyl.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori m er 0, og R^1 er et (C_6-C_{10}) aryl eventuelt substituert med én til tre R^2 , hvori det eventuelt substituerte (C_6-C_{10}) arylet er fenyl eller naftyl.

4. Forbindelsen ifølge krav 3 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori det eventuelt substituerte (C_6 - C_{10})arylet er fenyl.

5 **5.** Forbindelsen ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori m
er 0, og R^1 er et (5- til 14-leddet) heteroaryl eventuelt substituert med én til tre
 R^2 , hvori det eventuelt substituerte (5- til 14-leddede) heteroarylet er valgt fra
gruppen bestående av triazolyl, imidazolyl, furanyl, isoksazolyl, isotiazolyl, 1,2,3-
10 , 1,2,4, 1,2,5- eller 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolyl, tiofenyl, tiazolyl, isotiazolyl,
pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl,
benzofuranyl, benzimidazolyl, benzotienyl, benzoksadiazolyl, benzotiazolyl,
isobenzotiofuranyl, benzotiofuranyl, benzisoksazolyl, benzoksazolyl,
benzodioksolyl, furanopyridinyl, purinyl, imidazopyridinyl, imidazopyrimidinyl,
pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, tienopyridinyl,
15 triazolopyrimidinyl, triazolopyridinyl, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, kinazolinyl,
oksokromenyl og 1,4-benzoksazinyl.

20 **6.** Forbindelsen ifølge krav 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
heteroarylet er et (5- til 10-leddet) nitrogenholdig heteroaryl valgt fra gruppen
bestående av triazolyl, imidazolyl, pyrazolyl pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl,
pyridazinyl, triazolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl eller
kinoksalinyl.

25 **7.** Forbindelsen ifølge krav 6 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
heteroarylet er valgt fra:
i) et (5-leddet) nitrogenholdig heteroaryl; eller
ii) et (6-leddet) nitrogenholdig heteroaryl.

30 **8.** Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, hvori hver R^2 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av
halogen, okso, cyano, hydroksy, eventuelt substituert (C_1 - C_6)alkyl og eventuelt
substituert (C_1 - C_6)alkoksy.

35 **9.** Forbindelsen ifølge krav 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^2
er valgt fra:
i) et halogen valgt fra fluor eller klor;

ii) et eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl valgt fra metyl, etyl eller propyl, og metylet, etylet og propylet er eventuelt substituert med ett til tre fluoratomer; eller

iii) et eventuelt substituert (C₁-C₆)alkoksy valgt fra metoksy, etoksy eller propoksy er eventuelt substituert med ett til tre fluoratomer.

10. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R⁶ og R⁷ hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)_n-(C₃-C₈)sykloalkyl, -(CH₂)_n-(C₆-C₁₀)aryl og -(CH₂)_n-(5- til 6-leddet) heteroaryl, og der det er kjemisk tillatt, er (C₃-C₈)sykloalkylet, (C₆-C₁₀)arylet og (det 5- til 6-leddede) heteroarylet eventuelt substituert med én til tre R⁸; eller

R⁶ og R⁷ tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner et (4-til 6-leddet) heterosykloalkyl, og der det er kjemisk tillatt, er (det 4- til 6-leddede) heterosykloalkylet eventuelt substituert med én til tre R⁹;

når den er til stede, er hver R⁸ uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydrokso, -SF₅, nitro, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substituert (C₂-C₆)alkenyl, eventuelt substituert (C₂-C₆)alkynyl, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyltio, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkoksy, -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(C(=O)R⁵), -C(=O)N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-O-N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-R⁴ og -C(=O)-OR⁴; og

når den er til stede, er hver R⁹ uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydrokso, -SF₅, nitro, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substituert (C₂-C₆)alkenyl, eventuelt substituert (C₂-C₆)alkynyl, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyltio, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkoksy, -N(R⁴)(R⁵), -N(R⁴)(C(=O)R⁵), -C(=O)N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-O-N(R⁴)(R⁵), -C(=O)-R⁴ og -C(=O)-OR⁴.

11. Forbindelsen ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori én av R⁶ og R⁷ er hydrogen, og den andre er et eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, *tert*-butyl, pentyl og heksyl, og metylet, etylet, propylet, isopropylet, butylet, *tert*-butylet, pentylet og heksylet er eventuelt substituert med ett eller flere fluoratomer.

12. Forbindelsen ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori én av R⁶ og R⁷ er hydrogen, og den andre er -(CH₂)_n-(C₃-C₈)sykloalkyl valgt fra

syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, syklooktyl eller bisyklo[1.1.1]pentyl, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med én til tre R^8 .

13. Forbindelsen ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
 5 én av R^6 og R^7 er hydrogen, og den andre er $-(CH_2)_n-(C_6-C_{10})$ aryl, hvori arylet eventuelt er substituert med én til tre R^8 .

14. Forbindelsen ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
 10 én av R^6 og R^7 er hydrogen, og den andre er $-(CH_2)_n$ -(5- til 6-leddet) heteroaryl valgt fra triazolyl, imidazolyl, furanyl, isoksazolyl, isotiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, eller 1,3,4-oksadiazolyl, oksazolyl, tiofenyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, eller pyridazinyl, hvori heteroarylet eventuelt er substituert med én til tre R^8 .

15. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 10-14 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydroksy, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl og eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy.

16. Forbindelsen ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori
 20 R^6 og R^7 tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er festet danner et (4- til 6-leddet) heterosykloalkyl eventuelt substituert med én til tre R^9 , hvori heterosykloalkylet er valgt fra azetidinyll, tetrahydropyrazolyl, tetrahydroooksazinyl, tetrahydropyrimidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl,
 25 piperazinyl, oksazolidinyl eller pyrrolidinyl.

17. Forbindelsen ifølge krav 16 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori heterosykloalkylet er azetidinyll.

18. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 16-17 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori hver R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, okso, cyano, hydroksy, eventuelt substituert (C_1-C_6) alkyl og eventuelt substituert (C_1-C_6) alkoksy.

19. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-18 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori b er et heltall valgt fra 0, 1 eller 2 og, når den er til stede, er hver R^3 uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, cyano,

hydroksy, -SF₅, nitro, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl og eventuelt substituert (C₁-C₆)alkoksy.

5 **20.** Forbindelsen ifølge krav 1 som er azetidin-1-yl[3-(4-klorfenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl]metanon eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 **21.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 3-(6-cyanopyridin-3-yl)-N-syklopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

22. Forbindelsen ifølge krav 1, som er N-syklopropyl-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 **23.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 3-(4-klor-2,5-difluorofenyl)-N-syklopropylimidazo[1,2-b]pyridazin-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 **24.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 3-(4-klor-2-metylphenyl)-N-[(1*R*,2*S*)-2-fluorosyklopropyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 **25.** Forbindelsen ifølge krav 1, som er 3-(4-klor-5-fluoro-2-metylphenyl)-N-(propan-2-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

26. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel eksipient.

30 **27.** Forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 25, for anvendelse i behandling av en pasient som lider av en sykdom eller tilstand mediert av PDE4B-isoformen, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra schizofreni, depresjon, angst, 35 Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, multippel sklerose, kronisk obstruktiv lungesykdom, inflammasjon, slag, astma, cerebral vaskulær sykdom og allergisk konjunktivitt.

5 **28.** Forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert i et hvilket som helst av kravene 1 til 25, for anvendelse i behandling av en sentralnervesystem- (CNS-), nevroinflammatorisk, autoimmun eller inflammatorisk sykdom eller lidelse.

29. Forbindelse ifølge krav 28 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av en sentralnervesystem- (CNS-) sykdom eller -lidelse.