(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
5 février 2009 (05.02.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/016286 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/5386* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000902

(22) Date de dépôt international : 26 juin 2008 (26.06.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0704661 28 juin 2007 (28.06.2007) FR
60/946,785 28 juin 2007 (28.06.2007) US

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

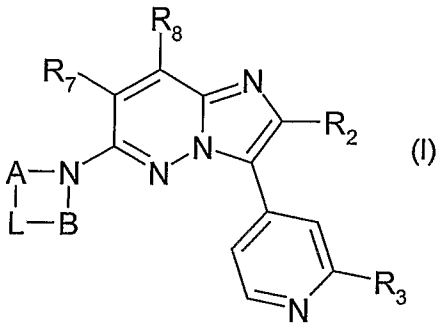
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **ALMARIO GARCIA, Antonio** [ES/FR]; C/O Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BARRAGUE, Matthieu** [FR/US]; c/o Sanofi-Aventis US.Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, NJ 08807 (US). **BURNIER, Philippe** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **ENGUEHARD, Cécile** [FR/FR]; Faculte de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Thérapeutique, 31 avenue Monge, F-37200 Tours (FR). **GAO, Zhongli** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis US. Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **GEORGE, Pascal** [BE/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Departement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **GUEIFFIER, Alain** [FR/FR]; Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Thérapeutique, 31 avenue Monge, F-37200 Tours (FR). **LI, Adrien, Tak** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Departement Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PUECH, Frédéric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Departement Brevets, 174 avenue de France, F-75013

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** 6-CYCLOAMINO-3-(PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) **Titre :** DERIVES DE 6-CYCLOAMINO-3-(PYRIDIN-4-YL)IMIDAZO[1, 2-B]-PYRIDAZINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to the 6-cycloamino-3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine derivatives corresponding to general formula (I), in which formula (I) R_2 is an aryl group optionally substituted with one or more substituents chosen from halogen atoms and C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} fluoroalkyl, C_{1-6} fluoroalkyloxy and -CN groups; R_3 is a hydrogen atom or a C_{1-3} alkyl, $-NR_4R_5$, hydroxyl or C_{1-4} alkyloxy group; -A is a C_{1-7}-alkylene group optionally substituted with one or two R_a groups; B is a C_{1-7}-alkylene group optionally substituted with an R_b group; L is either a nitrogen atom optionally substituted with an R_c or R_d group, or a carbon atom substituted with an R_{e1} group and an R_d group or two R_{e2} groups; the carbon atoms of A and of B or the R_{e2} groups being optionally substituted with one or more R_f groups which may be identical to or different from one another; - R_7 and R_8 are, independently of one another, a hydrogen atom or a C_{1-6}-alkyl group. Preparation method and therapeutic use.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne les dérivés de 6-cycloamino-3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine, répondant à la formule générale (I) dans laquelle Formul (I), R_2 représente un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes C_{1-6} alkyle, C_{1-6} alkyloxy, Ci-6 alkylthio, C_{1-6} fluoroalkyle, C_{1-6}fluoroalkyloxy, -CN; R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-3} alkyle, $-NR_4R_5$, hydroxyle ou C_{1-4} alkyloxy; -A représente un groupe C_{1-7}-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_a ; B représente un groupe C_{1-7}-alkylène éventuellement substitué par un groupe Rb; L représente soit un atome d'azote éventuellement substitué par un groupe R_c ou R_d, soit un atome de carbone substitué par un groupe R_{e1} et un groupe R_d ou deux groupes R_{e2}; les atomes de carbone de A et de B ou les groupes R_{e2} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_f identiques ou différents l'un de l'autre; - R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6}-alkyle. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2009/016286 A3

Paris (FR). **VAZ, Roy** [US/US]; c/o Sanofi-Aventis US. Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **ZHAO, Qiuxia** [CN/US]; c/o Sanofi-Aventis US. Inc., 1041 Routes 202-206 Mail Code: D-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) **Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel**; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:** 9 avril 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61K31/551 A61K31/5386

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/070943 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; UCHIKAWA OSAMU [JP]; MIWATASHI SEIJI [JP]) 6 July 2006 (2006-07-06) overlap	1-30
E	& EP 1 832 588 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 12 September 2007 (2007-09-12)	1-30
A	WO 02/066481 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; THOMAS ANDREW PETER [GB]) 29 August 2002 (2002-08-29) claims	1-30
A	WO 2007/013673 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; NAKAI KAZUO [JP]; TAKAHASHI FUMIE [JP]; FUJI) 1 February 2007 (2007-02-01) page 22; claim 1	1-30

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 février 2009	19/02/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000902

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 790 650 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 30 May 2007 (2007-05-30) claims	1-30
A	MAVEL, SYLVIE ET AL: "Synthesis of imidazo[2,1-a]phthalazines, potential inhibitors of p38 MAP kinase. Prediction of binding affinities of protein ligands" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 335, no. 1, 2002, pages 7-14, XP002474567 * composés 6g-6i *	1-30
A	WO 2004/016614 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; MEIJER LAURENT [FR]; VIERFOND JEAN-MICHEL) 26 February 2004 (2004-02-26) claims 1,39,40	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/000902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006070943 A	06-07-2006	CA 2594325 A1	06-07-2006
		EP 1832588 A1	12-09-2007
		US 2008167314 A1	10-07-2008
EP 1832588 A	12-09-2007	CA 2594325 A1	06-07-2006
		WO 2006070943 A1	06-07-2006
		US 2008167314 A1	10-07-2008
WO 02066481 A	29-08-2002	AT 288436 T	15-02-2005
		BR 0207294 A	02-03-2004
		CA 2438646 A1	29-08-2002
		CN 1524081 A	25-08-2004
		DE 60202844 D1	10-03-2005
		DE 60202844 T2	12-01-2006
		EP 1362050 A1	19-11-2003
		ES 2236494 T3	16-07-2005
		JP 2004521916 T	22-07-2004
		MX PA03007351 A	04-12-2003
		NO 20033635 A	15-08-2003
		NZ 527367 A	29-04-2005
		PT 1362050 T	31-05-2005
		US 2004097506 A1	20-05-2004
		ZA 200306081 A	17-11-2004
WO 2007013673 A	01-02-2007	EP 1910369 A1	16-04-2008
EP 1790650 A	30-05-2007	AU 2005278292 A1	09-03-2006
		CA 2577947 A1	09-03-2006
		CN 101048406 A	03-10-2007
		WO 2006025567 A1	09-03-2006
		US 2008070894 A1	20-03-2008
WO 2004016614 A	26-02-2004	AU 2003271566 A1	03-03-2004
		CA 2495060 A1	26-02-2004
		EP 1388541 A1	11-02-2004
		JP 2006502137 T	19-01-2006
		US 2008161312 A1	03-07-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000902

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D487/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61K31/551 A61K31/5386

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2006/070943 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; UCHIKAWA OSAMU [JP]; MIWATASHI SEIJI [JP]) 6 juillet 2006 (2006-07-06) overlap	1-30
E	& EP 1 832 588 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 12 septembre 2007 (2007-09-12)	1-30
A	WO 02/066481 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; THOMAS ANDREW PETER [GB]) 29 août 2002 (2002-08-29) revendications	1-30
A	WO 2007/013673 A (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; NAKAI KAZUO [JP]; TAKAHASHI FUMIE [JP]; FUJI) 1 février 2007 (2007-02-01) page 22; revendication 1	1-30

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
11 février 2009	19/02/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Frelon, Didier

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000902

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 790 650 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 30 mai 2007 (2007-05-30) revendications	1-30
A	MAVEL, SYLVIE ET AL: "Synthesis of imidazo[2,1-a]phthalazines, potential inhibitors of p38 MAP kinase. Prediction of binding affinities of protein ligands" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 335, no. 1, 2002, pages 7-14, XP002474567 * composés 6g-6i *	1-30
A	WO 2004/016614 A (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; MEIJER LAURENT [FR]; VIERFOND JEAN-MICHEL) 26 février 2004 (2004-02-26) revendications 1,39,40	1-30

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000902

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2006070943	A	06-07-2006	CA	2594325 A1	06-07-2006
			EP	1832588 A1	12-09-2007
			US	2008167314 A1	10-07-2008
EP 1832588	A	12-09-2007	CA	2594325 A1	06-07-2006
			WO	2006070943 A1	06-07-2006
			US	2008167314 A1	10-07-2008
WO 02066481	A	29-08-2002	AT	288436 T	15-02-2005
			BR	0207294 A	02-03-2004
			CA	2438646 A1	29-08-2002
			CN	1524081 A	25-08-2004
			DE	60202844 D1	10-03-2005
			DE	60202844 T2	12-01-2006
			EP	1362050 A1	19-11-2003
			ES	2236494 T3	16-07-2005
			JP	2004521916 T	22-07-2004
			MX	PA03007351 A	04-12-2003
			NO	20033635 A	15-08-2003
			NZ	527367 A	29-04-2005
			PT	1362050 T	31-05-2005
			US	2004097506 A1	20-05-2004
			ZA	200306081 A	17-11-2004
WO 2007013673	A	01-02-2007	EP	1910369 A1	16-04-2008
EP 1790650	A	30-05-2007	AU	2005278292 A1	09-03-2006
			CA	2577947 A1	09-03-2006
			CN	101048406 A	03-10-2007
			WO	2006025567 A1	09-03-2006
			US	2008070894 A1	20-03-2008
WO 2004016614	A	26-02-2004	AU	2003271566 A1	03-03-2004
			CA	2495060 A1	26-02-2004
			EP	1388541 A1	11-02-2004
			JP	2006502137 T	19-01-2006
			US	2008161312 A1	03-07-2008