



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3371171 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.25
(86)	European Application Nr.	16794885.0
(86)	European Filing Date	2016.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2015.11.02, US, 201562249784 P 2016.07.28, US, 201662367960 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 validation states	MA
(73)	Proprietor	Blueprint Medicines Corporation, 45 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, USA
(72)	Inventor	BRUBAKER, Jason, D., 26 Sciarappa Street Unit 1, Cambridge, MA 02141, USA KIM, Joseph, L., 20 Green Way, Wayland, MA 01778, USA WILSON, Kevin, J., 38 Union Park Apt. 4, Boston, MA 02118, USA WILSON, Douglas, 33 Mulberry Circle, Ayer, MA 01432, USA DIPIETRO, Lucian, V., 37 Centennial Avenue, Gloucester, MA 01930, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	INHIBITORS OF RET
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/003136 WO-A1-2004/009087

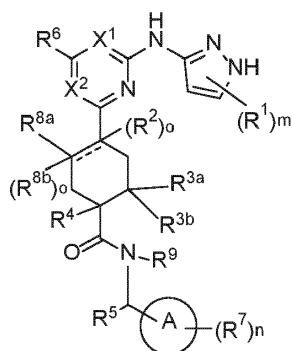
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

- 5 ring A er en 6-leddet monosyklisk heteroaryl som omfatter minst ett nitrogenringatom;
hver av X^1 og X^2 er uavhengig valgt fra N og $C(R^6)$;
hver av Y^1 og Y^2 er uavhengig valgt fra $-CH_2-$ og $-O-$, hvor ikke mer enn én av Y^1 eller Y^2 er $-O-$;
10 hver R^1 er uavhengig valgt fra C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 alkoksy, halo, C_1 - C_6 heteroalkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloksy, aralkyl, heterosyklyl, heterosyklylalkyl, nitro, cyano, $-C(O)R$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-C(O)R$, $-SR$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2-N(R)(R)$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-S(O)_2R$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-S(O)_2-N(R)(R)$, $-N(R)(R)$, $-C(O)-N(R)(R)$, $-N(R)-C(O)R$, $-N(R)-C(O)OR$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R)-C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, og $-P(O)(R)(R)$, hvor hver av alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, heteroalkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloksy, aralkyl, heterosyklyl, og heterosyklylalkyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^a , eller
15 to R^1 er tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til danner en sykloalkyl- eller heterosyklylring uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^b ;
 R^7 er pyrazol-1-yl substituert med 0-3 forekomster av R^b ;
hver av R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^{8a} og R^{8b} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, halo, hydroksyl, C_1 - C_6 heteroalkyl, og $-N(R)(R)$.

- hvor hver av alkyl, alkoksy, og heteroalkyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^a ;
- hver av R^5 og R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, og C_1 - C_6 heteroalkyl, hvor hver av alkyl og heteroalkyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^a ;
- hver R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, halo, C_1 - C_6 heteroalkyl, og $-N(R)(R)$, hvor hver av alkyl, alkoksy, og heteroalkyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^a ;
- hver R er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksyl, halo, tiol, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 tioalkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 heteroalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterosyklyl, og heterosyklylalkyl, hvor hver av alkyl, tioalkyl, alkoksy, heteroalkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterosyklyl, og heterosyklylalkyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^a , eller 2 R sammen med atomet(ene) som de er bundet til danner en sykloalkyl- eller heterosyklylring uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R^b ;
- hver R^a og hver R^b er uavhengig valgt fra C_1 - C_6 alkyl, halo, hydroksyl, C_1 - C_6 heteroalkyl, C_1 - C_6 alkoksy, sykloalkyl, heterosyklyl, og cyano, hvor hver av alkyl, heteroalkyl, alkoksy, sykloalkyl, og heterosyklyl er uavhengig substituert med 0-5 forekomster av R' ;
- hver R' er uavhengig valgt fra C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 heteroalkyl, halo, hydroksyl, sykloalkyl, og cyano, eller 2 R' sammen med atomet(ene) som de er bundet til danner en sykloalkyl- eller heterosyklylring;
- - - representerer en enkelt- eller dobbeltbinding;
- m er 0, 1, eller 2;
- n er 1;
- hver o er 0 når - - - er en dobbeltbinding; og
- hver o er 1 når - - - er en enkeltbinding.
- 2.** Forbindelsen ifølge krav 1 som har formelen (I):

EP3371171

3



(I),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- - - representerer en enkelt- eller dobbeltbinding; og

hver av ring A, X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R , R^a , R^b , R' , m , n , og o er som definert i krav 1.

5

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

m er 1, R^1 er lokalisert i 5-posisjonen, og R^1 er C_1 - C_4 alkyl substituert med 0-3 forekomster av R^a ; og/eller

10

R^2 er valgt fra hydrogen, hydroksyl, halo og C_1 - C_4 alkoksyl; og/eller

hver av R^{3a} , R^{3b} , R^{8a} , og R^{8b} er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_4 alkyl substituert med 0-3 forekomster av R^a (og/eller hvor minst ett par av R^{3a} og R^{3b} eller R^{8a} og R^{8b} er samtidig hydrogen); og/eller

15

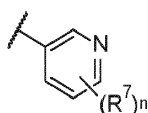
R^4 er valgt fra hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, og C_1 - C_4 alkoksyl, hvor hver alkyl del av R^4 er substituert med 0-3 forekomster av R^a ; og/eller

R^5 er valgt fra hydrogen og C_1 - C_4 alkyl substituert med 0-3 forekomster av R^a ; og/eller

hver R^6 er uavhengig valgt fra hydrogen, halo, og C_1 - C_4 alkyl substituert med 0-3 forekomster av R^a , og/eller

20

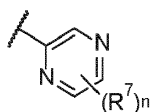
ring A er valgt fra



og

EP3371171

4

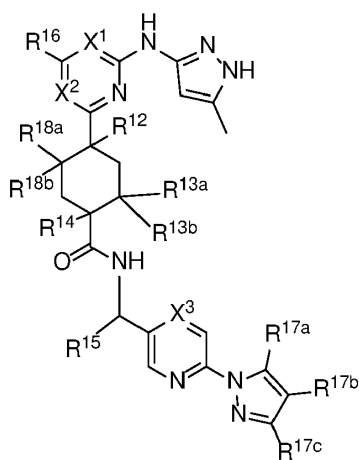


;

og/eller

 R^9 er hydrogen.

- 5 **4.** En forbindelse som har formelen (II):



(II),

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

X^1 er valgt fra N, CH, og C(halo);

X^2 er valgt fra N og CH;

- 10 X^3 er valgt fra N og CH;

R^{12} er valgt fra hydrogen, hydroksyl, halo, og C_1 - C_4 alkoksy;

hver av R^{13a} , R^{13b} , R^{18a} , og R^{18b} er uafhængig valgt fra hydrogen og C_1 - C_4 alkyl;

R^{14} er valgt fra hydrogen, $-C_1$ - C_4 alkyl, og C_1 - C_4 alkoksy;

- 15 R^{15} er valgt fra hydrogen og $-C_1$ - C_4 alkyl;

R^{16} er valgt fra hydrogen og $-C_1$ - C_4 alkyl;

R^{17b} er valgt fra hydrogen og halo; og

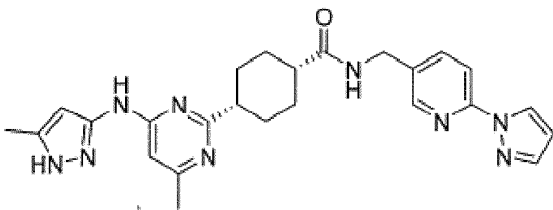
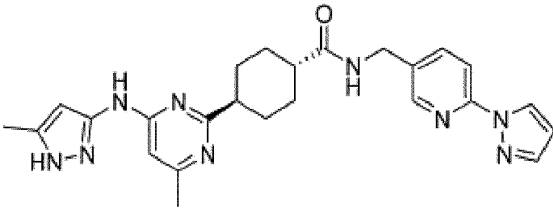
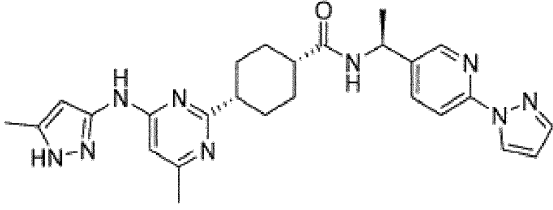
hver av R^{17a} og R^{17c} er uafhængig valgt fra hydrogen og $-C_1$ - C_4 alkyl.

- 20 **5.** Forbindelsen ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

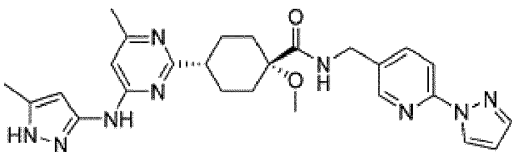
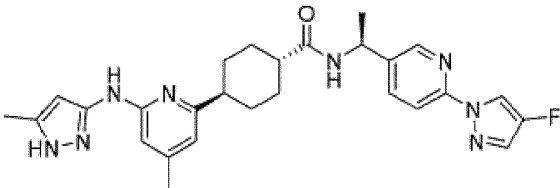
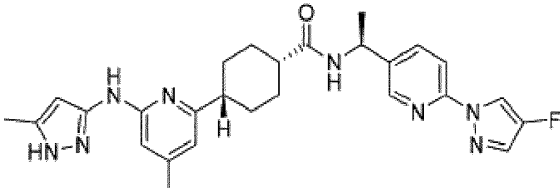
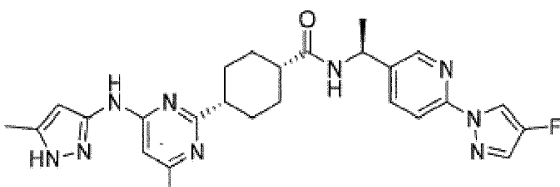
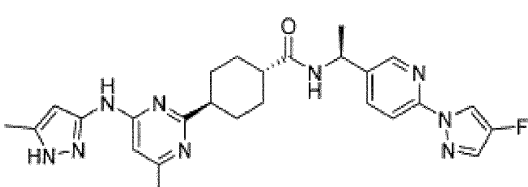
X^1 er valgt fra N, CH, og C(Cl);

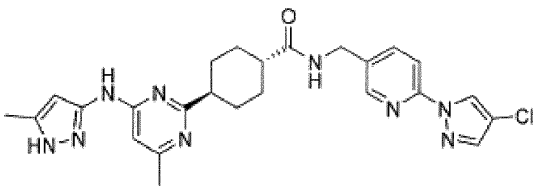
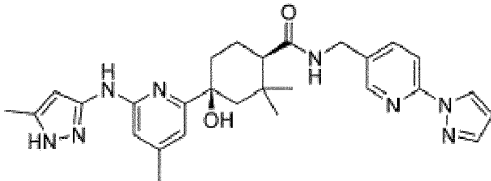
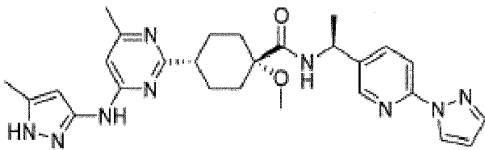
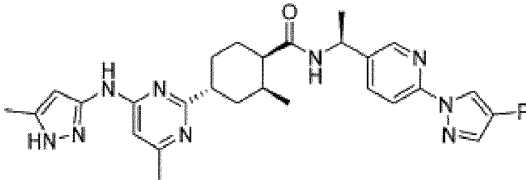
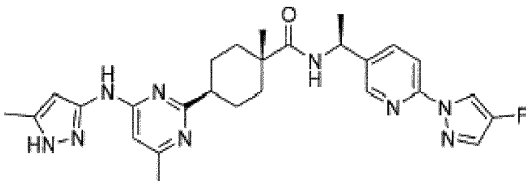
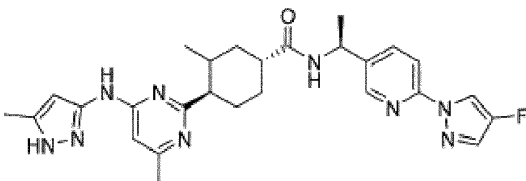
- R^{12} er valgt fra hydrogen, hydroksyl, fluor, og $-O-CH_3$;
 hver av R^{13a} , R^{13b} , R^{18a} , og R^{18b} er uavhengig valgt fra hydrogen, metyl, og etyl, hvor minst ett par av R^{13a} og R^{13b} eller R^{18a} og R^{18b} er samtidig hydrogen;
 5 R^{14} er valgt fra hydrogen, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, og $-OCH_2CH_3$;
 R^{15} er valgt fra hydrogen og $-CH_3$;
 R^{16} er valgt fra hydrogen og $-CH_3$;
 R^{17b} er valgt fra hydrogen, klor, og fluor;
 R^{17a} og R^{17c} er samtidig hydrogen eller $-CH_3$, hvor når R^{17a} og R^{17c} er
 10 samtidig $-CH_3$, er R^{17b} hydrogen.

6. En forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er valgt fra:

Forbindelse	Struktur
100	
101	
102	

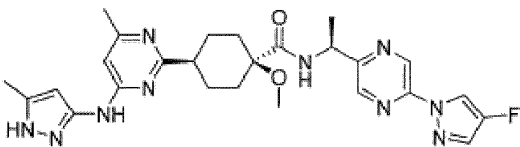
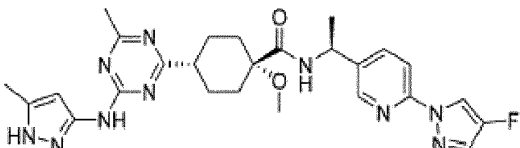
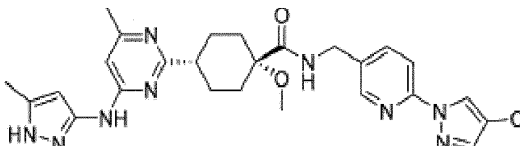
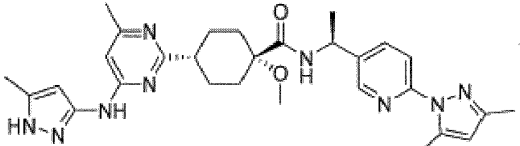
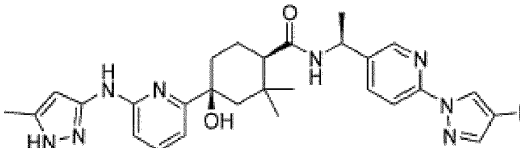
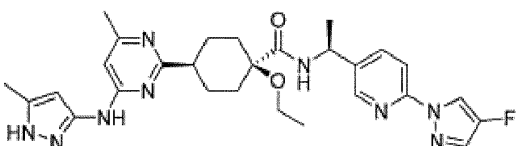
Forbindelse	Struktur
103	<chem>Cc1cc2nc3cc(C)nc3nc2n1[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C)c2cc3nc4ccccc4n3cc2</chem>
104	<chem>Cc1cc2nc3cc(C)nc3nc2n1[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C)c2cc3nc4ccccc4n3cc2</chem>
106	<chem>Cc1cc2nc3cc(C)nc3nc2n1[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C)c2cc3nc4ccccc4n3cc2</chem>
106	<chem>Cc1cc2nc3cc(C)nc3nc2n1[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C)c2cc3nc4ccccc4n3cc2</chem>
107	<chem>Cc1cc2nc3cc(C)nc3nc2n1[C@H]1CCCC[C@@H]1C(=O)N[C@@H](C)c2cc3nc4ccccc4n3cc2</chem>

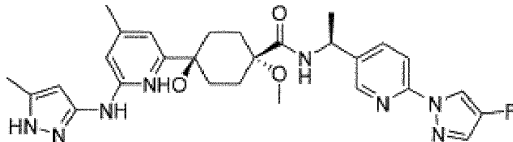
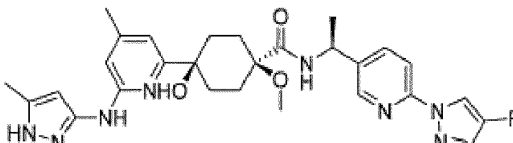
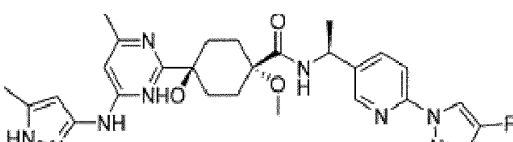
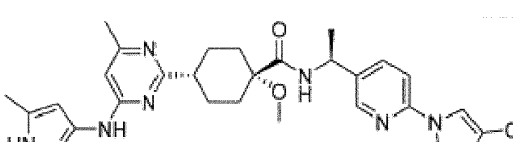
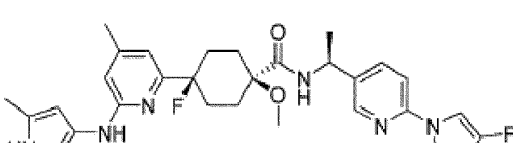
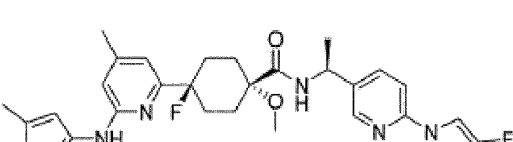
Forbindelse	Struktur
108	
109	
110	
111	
112	

Forbindelse	Struktur
113	
114	
116	
116	
117	
118	

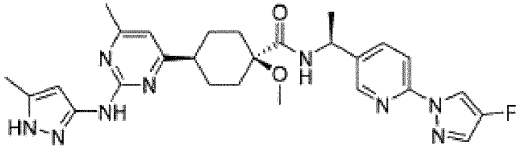
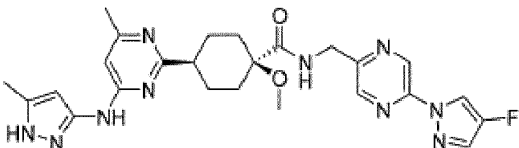
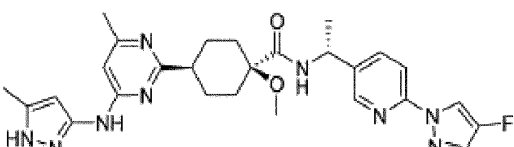
Forbindelse	Struktur
119	
120	
121	
122	
123	
124	

Forbindelse	Struktur
126	
126	
121	
128	
129	
130	

Forbindelse	Struktur
131	
132	
133	
134	
135	
136	

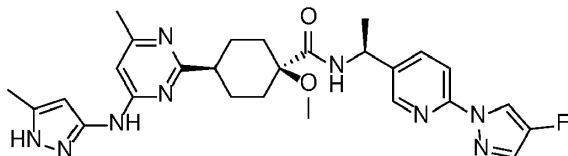
Forbindelse	Struktur
137	
138	
139	
140	
141	
142	

Forbindelse	Struktur
143	
144	
146	
146	
147	
148	

Forbindelse	Struktur
149	
150	
151	

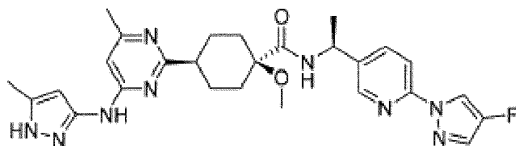
, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. En forbindelse ifølge krav 6, hvor forbindelsen har strukturformelen:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. En forbindelse ifølge krav 6, hvor forbindelsen har den følgende strukturen:



10 **9.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10. En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av ikke-småcellet lungekreft, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske sammensetning.

11. En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av papillær skjoldbruskkjertelkreft, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske sammensetning.

12. En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av medullær skjoldbruskkjertelkreft, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske sammensetning.

13. En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av tykktarmskreft, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske sammensetning.

14. En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle et individ som lider av multipel endokrin neoplasi, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til individet en

terapeutisk effektiv mengde av nevnte forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske sammensetning.

- 15.** En forbindelse ifølge ett hvilket som helst av krav 1 til 8 eller et farmasøytisk
- 5 akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, for
anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en kreftform mediert av en RET-
fusjon eller en RET-mutasjon i et individ med behov for det, hvor fremgangsmåten
omfatter å administrere til individet en terapeutisk effektiv mengde av nevnte
forbindelse, nevnte farmasøytisk akseptable salt, eller nevnte farmasøytiske
- 10 sammensetning.