



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3372605 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

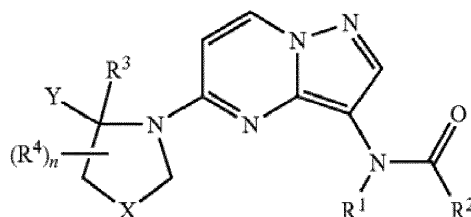
(45)	Translation Published	2022.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.03
(86)	European Application Nr.	18151233.6
(86)	European Filing Date	2009.10.21
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.12
(30)	Priority	2008.10.22, US, 107616 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(62)	Divided application	EP3106463, 2009.10.21
(73)	Proprietor	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Inventor	HAAS, Julia, Boulder, CO 80301, USA ANDREWS, Steven, W., Boulder, CO 80301, USA JIANG, Yutong, Boulder, CO 80301, USA ZHANG, Gan, Boulder, CO 80301, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE COMPOUNDS AS TRK KINASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2006/115452 WO-A1-2006/087538

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 (Id):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme for anvendelse i behandling av en kreft som oppviser
 5 én eller flere av over-uttrykking, aktivering, amplifisering, og mutasjon av en-Trk-kinase, i et pattedyr, hvori R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c ; hvori NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som oppviser et ring-
 heteroatom som er nitrogen og valgfritt oppviser et andre ringheteroatom eller gruppe valgt
 fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen dannet av NR^bR^c er valgfritt substituert med
 10 én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 ,
 metyl, etyl, isopropyl, $CO_2C(CH_3)_3$ og okso;

Y er fenyl valgfritt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra
 halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

X er $-CH_2-$;

15 R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4C)alkoksy, NH_2 , $NH(1-4C alkyl)$
 og CH_2OH ; og n er 0, 1, eller 2.

2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori Y er fenyl valgfritt substituert med ett eller flere fluoratomer.

20 3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori n er 0 eller 1.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-3, hvori R^1 er H.

5. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-4, hvori R^3 er H.

6. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av:

(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-
 25 karboksamid;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 5 (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- (S)-tert-butyl-4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)carbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
- 10 (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-isopropylpiperazin-1-karboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-etyl piperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamid;
- N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-
- 20 dimetylpiperazin-1-karboksamid;
- (S)-tert-butyl-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)carbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid-hydroklorid;
- 25 (S)-N-(5-((R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-
- 30 hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;

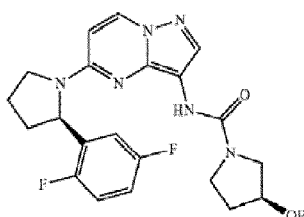
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 5 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-
- 10 hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 15 (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 20 3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 25 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid; og
- (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-
- 30 hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-6, hvori forbindelsen med formel Id er et trifluoracetatsalt, et hydrogensulfat-salt eller et hydrokloridsalt.

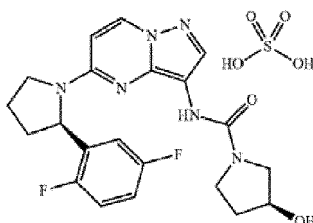
8. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-7, hvori forbindelsen med formel Id er et hydrogensulfatsalt.

9. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-8, hvori forbindelsen er:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

10. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-9, hvori forbindelsen er:



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazol[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid-sulfat.

11. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-10, hvori nevnte Trk-kinase er valgt fra én eller flere av: TrkA, TrkB, og TrkC.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-11, hvori kreften er en fast tumor.

13. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-11, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av brystkreft, lungekreft, skjoldbruskkjertel-kreft, pankreaskreft, en melanom, og kolorektakreft.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-11, hvori kreften er valgt fra gruppen bestående av nyrekreft, eggstokkreft, prostatakreft, neuroblastom, multippel myelom, astrocytom, medulloblastom, gliom, lunge-adenokarsinom, knokkel-metastase, og stor-cellet neuroendokrin-tumor.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene 1-14, hvori forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme administreres oralt.