



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3523301 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	17787843.6
(86)	European Filing Date	2017.10.10
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.14
(30)	Priority	2016.10.10, US, 201662406252 P 2017.01.18, US, 201762447850 P 2017.04.27, US, 201762491164 P 2017.09.06, US, 201762554817 P 2017.09.29, US, 201762566093 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
(73)	Proprietor	Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Inventor	ANDREWS, Steven W., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA ARONOW, Sean, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA BLAKE, James F., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA BRANDHUBER, Barbara J., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA COOK, Adam, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA HAAS, Julia, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA JIANG, Yutong, c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA KOLAKOWSKI, Gabrielle R., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA MCFADDIN, Elizabeth A., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA MCKENNEY, Megan L., c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301, USA

MCNULTY, Oren T., c/o Array BioPharma Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder,
Colorado 80301, USA
METCALF, Andrew T., c/o Array BioPharma Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder,
Colorado 80301, USA
MORENO, David A., c/o Array BioPharma Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder,
Colorado 80301, USA
TANG, Tony P., c/o Array BioPharma Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado
80301, USA
REN, Li, c/o Array BioPharma Inc.,3200 Walnut Street,, Boulder, Colorado 80301,
USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

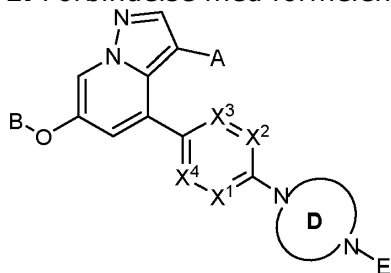
(54) Title **SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDINE COMPOUNDS AS RET KINASE INHIBITORS**

(56) References
Cited: US-A1- 2012 277 247

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/>

[EP3523301]

1

Patentkrav**1. Forbindelse med formelen I:****I**

5 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav, hvori:

X^1 , X^2 , X^3 og X^4 uavhengig er CH, CF, CCH₃ eller N, hvori null, én eller to X^1 , X^2 , X^3 og X^4 er N;

A er H, CN, Cl, CH₃-, CH₃CH₂-, syklopropyl, -CH₂CN eller -CH(CN)CH₃;

B er

- 10 (a) hydrogen,
 (b) C1-C6-alkyl eventuelt substituert med 1-3 fluor,
 (c) hydroksyC2-C6-alkyl-, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med 1-3 fluor eller en C3-C6-sykloalkylidenring,
 (d) dihydroksyC3-C6-alkyl-, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med en C3-C6-sykloalkylidenring,
 15 (e) (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl- eventuelt substituert med 1-3 fluor,
 (f) (R¹R²N)C1-C6-alkyl-, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med OH, og hvori R¹ og R² uavhengig er H eller C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor);
 (g) hetAr¹C1-C3-alkyl-, hvori hetAr¹ er en 5-6-leddet heteroarylring med 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og eventuelt er substituert med
 20 én eller flere uavhengig valgt C1-C6-alkylsubstituerter;
 (h) (C3-C6-sykloalkyl)C1-C3-alkyl-, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med OH,
 (i) (hetCyc^a)C1-C3-alkyl-,
 25 (j) hetCyc^a-;
 (k) C3-C6-sykloalkyl-, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med OH,

[EP3523301]

2

(l) (C1-C4 alkyl)C(=O)O-C1-C6-alkyl-, hvori hver av C1-C4 alkyl- og C1-C6-alkyldelene eventuelt og uavhengig er substituert med 1-3 fluor eller

(m) (R¹R²N)C(=O)C1-C6-alkyl-, hvori R¹ og R² uavhengig er H eller C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor);

5 hetCyc^a- er en 4-6-leddet heterosyklisk ring med 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor), hydroksyC1-C6-alkyl-, C1-C6-alkoksy, (C1-C6-alkyl)C(=O)-, (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl- og fluor, eller hvori hetCyc^a er substituert med okso;

10 ring D er (i) en mettet 4-7-leddet heterosyklisk ring med to ringnitrogenatomer, (ii) en mettet 7-9-leddet broforbundet heterosyklisk ring med to ringnitrogenatomer og eventuelt med et tredje ringheteroatom som er oksygen, (iii) en mettet 7-11-leddet heterospirosyklisk ring med to ringnitrogenatomer eller (iv) en mettet 9-10-leddet bisyklisk fusjonert heterosyklisk ring med to
15 ringnitrogenatomer, hvori hver av ringene eventuelt er substituert med (a) én til fire grupper uavhengig valgt fra halogen, OH, C1-C3-alkyl som eventuelt er substituert med 1-3 fluor eller C1-C3-alkoksy som eventuelt er substituert med 1-3 fluor, (b) en C3-C6-sykloalkyldenring eller (c) en oksogruppe;

E er

20 (a) hydrogen,
 (b) C1-C6-alkyl eventuelt substituert med 1-3 fluor,
 (c) (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl- eventuelt substituert med 1-3 fluor,
 (d) (C1-C6-alkyl)C(=O)-, hvori alkyldelen eventuelt er substituert med 1-3 fluor eller med en R^gR^hN- substituent, hvori R^g og R^h uavhengig er H eller C1-C6-alkyl,
25 (e) (hydroksyC2-C6-alkyl)C(=O)- eventuelt substituert med 1-3 fluor,
 (f) (C1-C6-alkoksy)C(=O)-,
 (g) (C3-C6-sykloalkyl)C(=O)-, hvori sykloalkylet eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C1-C6-alkyl, C1-C6-alkoksy, OH og (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl-, eller sykloalkylet er substituert med en 5-6-leddet
30 heteroarylring med 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O,
 (h) Ar¹C1-C6-alkyl-,

[EP3523301]

3

- (i) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6-alkyl})\text{C}(=\text{O})-$, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med OH, hydroksyC1-C6-alkyl-, C1-C6-alkoksy, $\text{R}^m\text{R}^n\text{N}-$ eller $\text{R}^m\text{R}^n\text{N-CH}_2-$, hvori hver R^m og R^n uavhengig er H eller C1-C6-alkyl,
- (j) $\text{hetAr}^2\text{C1-C6-alkyl}-$, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med 1-3 fluor,
- 5 (k) $\text{hetAr}^2(\text{C1-C6-alkyl})\text{C}(=\text{O})-$, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med OH, hydroksyC1-C6-alkyl- eller C1-C6-alkoksy,
- (l) $\text{hetAr}^2\text{C}(=\text{O})-$,
- (m) $\text{hetCyc}^1\text{C}(=\text{O})-$,
- (n) $\text{hetCyc}^1\text{C1-C6-alkyl}-$,
- 10 (o) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(=\text{O})-$,
- (p) $\text{Ar}^1\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$,
- (q) $\text{hetAr}^2\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$,
- (r) $(\text{C1-C6-alkyl})\text{SO}_2-$, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med 1-3 fluor,
- (s) Ar^1SO_2- ,
- 15 (t) $\text{hetAr}^2\text{SO}_2-$,
- (u) $\text{N}-(\text{C1-C6-alkyl})\text{pyridinonyl}$,
- (v) $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})-$,
- (w) $\text{Ar}^1\text{O-C}(=\text{O})-$,
- (x) $(\text{C3-C6-sykloalkyl})(\text{C1-C6-alkyl})\text{C}(=\text{O})-$,
- 20 (y) $(\text{C3-C6-sykloalkyl})(\text{C1-C6-alkyl})\text{SO}_2-$, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med 1-3 fluor,
- (z) $\text{Ar}^1(\text{C1-C6-alkyl})\text{SO}_2-$,
- (aa) $\text{hetCyc}^1\text{-O-C}(=\text{O})-$,
- (bb) $\text{hetCyc}^1\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$,
- 25 (cc) hetAr^2 eller
- (dd) C3-C6-sykloalkyl;
- Ar^1 er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, CN, C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor), C1-C6-alkoksy (eventuelt substituert med 1-3 fluor), $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}-$ hvori R^e og R^f uavhengig er H eller C1-C6-alkyl, $(\text{R}^p\text{R}^q\text{N})\text{C1-C6-alkoksy}-$ hvori R^p og R^q uavhengig er H eller C1-C6-alkyl, og $(\text{hetAr}^a)\text{C1-C6-alkyl}-$ hvori hetAr^a er en 5-6-leddet heteroarylring med 1-2 ringnitrogenatomer, eller Ar^1 er en fenyling
- 30

[EP3523301]

4

fusjonert til en 5-6-leddet heterosyklisk ring med 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O;

hetAr² er en 5-6-leddet heteroarylring med 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller en 9-10-leddet bisyklisk heteroarylring med 1-3 ringnitrogenatomer, hvori hetAr² eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, CN, C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor), C1-C6-alkoksy (eventuelt substituert med 1-3 fluor), (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl- (eventuelt substituert med 1-3 fluor), R^eR^fN-, hvori R^e og R^f uavhengig er H eller C1-C6-alkyl, OH, (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkoksy- og C3-C6-sykloalkyl;

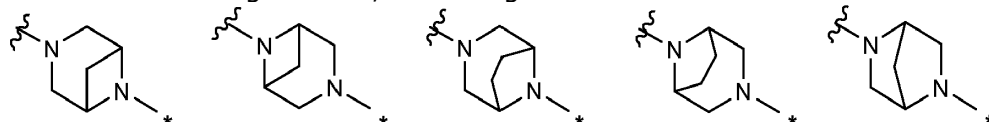
hetCyc¹ er en 4-6-leddet mettet heterosyklisk ring med 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvori den heterosykliske ringen eventuelt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra C1-C6-alkoksy og halogen;

R³ er H eller C1-C6-alkyl; og

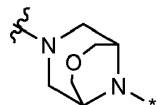
R⁴ er C1-C6-alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori ring D er en mettet 7-8-leddet broforbundet heterosyklisk ring med to ringnitrogenatomer og eventuelt med et tredje ringheteroatom som er oksygen, hvori ringen eventuelt er substituert med (a) én til fire grupper uavhengig valgt fra halogen, OH, C1-C3-alkyl som eventuelt er substituert med 1-3 fluor, eller C1-C3-alkoksy som eventuelt er substituert med 1-3 fluor, (b) en C3-C6-sykloalkylidenring eller (c) en oksogruppe.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori ring D er



eller

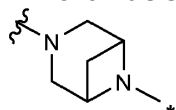


hvori den bølgede linjen angir ring D sitt festepunkt til ringen omfattende X¹, X², X³ og X⁴, og asterisken angir festepunktet til E.

[EP3523301]

5

4. Forbindelse ifølge krav 3, hvori ring D er



5

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori B er hydroksyC2-C6-alkyl-, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med en C3-C6-sykloalkylidenring.

10

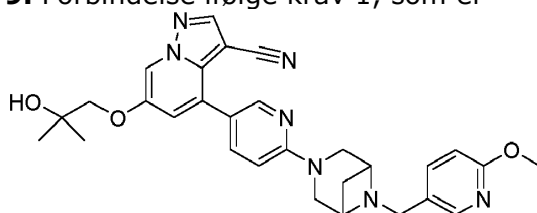
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori B er (hetCyc^a)C1-C3-alkyl-.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori X¹ er N, og X², X³ og X⁴ er CH.

15

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvori A er CN.

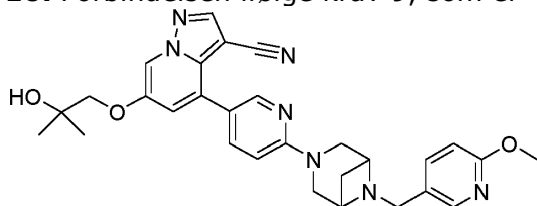
9. Forbindelse ifølge krav 1, som er



20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

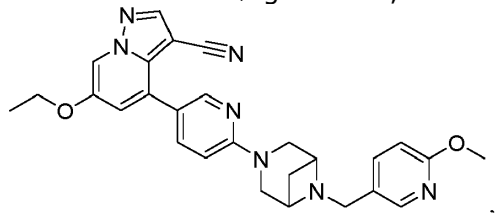
10. Forbindelsen ifølge krav 9, som er



25

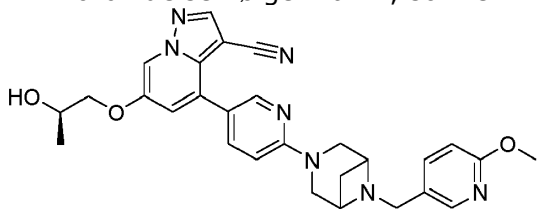
[EP3523301]

6

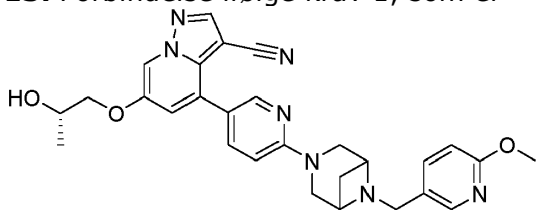
11. Forbindelse ifølge krav 1, som er

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

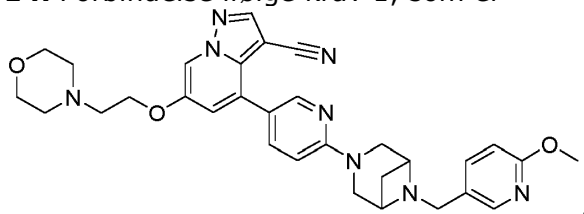
12. Forbindelse ifølge krav 1, som er

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

13. Forbindelse ifølge krav 1, som er

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge krav 1, som er

15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14, i blanding med en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer.

[EP3523301]

7

16. Forbindelse eller farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1-14 for anvendelse i behandling av kreft.

5 **17.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 16, hvori kreften er RET-assosiert kreft.

10 **18.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge krav 17, hvori den RET-assosierte kreften er en kreft med dysregulering i et RET-gen, et RET-kinaseprotein eller ekspresjon eller aktivitet eller nivå av hvilke som helst av disse.

15 **19.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 17-18, hvori den RET-assosierte kreften er valgt fra gruppen bestående av: lungekreft, papillær skjoldbruskkjertelkreft, medullær skjoldbruskkjertelkreft, differensiert skjoldbruskkjertelkreft, tilbakevendende skjoldbruskkjertelkreft, refraktær differensiert skjoldbruskkjertelkreft, multippel endokrin neoplasie type 2A eller 2B (henholdsvis MEN2A eller MEN2B), feokromocytom, parathyroid hyperplasi, brystkreft, kolorektal kreft, papillært
20 nyrecellekarsinom, ganglioneuromatose i gastroenterisk mucosa og livmorhalskreft.

25 **20.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 19, hvori lungekreften er RET-fusjonslungekreft, eller kreften er medullær skjoldbruskkjertelkreft.

30 **21.** Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 19, hvori lungekreften er småcellet lungekarsinom, ikke-småcellet lungekreft, bronkiol-lungecellekarsinom eller lungeadenokarsinom.

22. Forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16-21, formulert for oral administrering.