



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3523302 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                                                      | 2022.09.26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.07.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 17787844.4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2017.10.10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2019.08.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (30) | Priority                                                                   | 2016.10.10, US, 201662406275 P<br>2017.01.18, US, 201762447849 P<br>2017.04.27, US, 201762491180 P<br>2017.07.12, US, 201762531690 P<br>2017.09.29, US, 201762566030 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT;<br>LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|      | Designated Validation<br>States:                                           | MA; MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| (73) | Proprietor                                                                 | Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | ANDREWS, Steven W., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder,<br>Colorado 80301, USA<br>ARONOW, Sean, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>BLAKE, James F., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>BRANDHUBER, Barbara J., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder,<br>Colorado 80301, USA<br>COLLIER, James, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>COOK, Adam, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>HAAS, Julia, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>JIANG, Yutong, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado<br>80301, USA<br>KOLAKOWSKI, Gabrielle R., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder,<br>Colorado 80301, USA<br>MCFADDIN, Elizabeth A., c/o Array BioPharma, Inc. 3200 Walnut St., Boulder,<br>Colorado 80301, USA<br>MCKENNEY, Megan L., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder,<br>Colorado 80301, USA |

MCKNULTY, Oren T., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
METCALF, Andrew T., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
MORENO, David A., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
RAMANN, Ginelle A., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
TANG, Tony P., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
REN, Li, c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA  
WALLS, Shane M., c/o Array Biopharm, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, USA

(74) Agent or Attorney ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

---

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

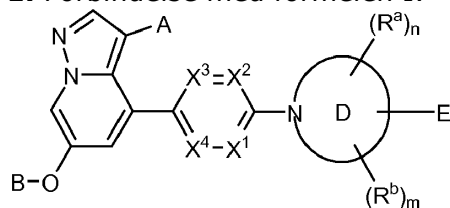
(56) References

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/>

EP3523302

1

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

5 og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  uavhengig er CH, CCH<sub>3</sub>, CF eller N, hvori null, én eller to av  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  er N;

A er H, CN, Cl, metyl, etyl eller syklopropyl;

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 en C3-C6-sykloalkylidenring,  
 (d) dihydroksy-C3-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) (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N)C1-C6-alkyl- der R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er uavhengig valgt fra H, C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor), (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl- og (C1-C6-alkoksy)C(=O)-;  
 20 (g) hetAr<sup>1</sup>C1-C3-alkyl-, der hetAr<sup>1</sup> er en 5-6-leddet heteroarylring med 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S og er eventuelt substituert med én eller flere uavhengig valgte C1-C6-alkyl-substituenten;  
 (h) (C3-C6 sykloalkyl)C1-C3-alkyl-,  
 (i) (hetCyc<sup>a</sup>)C1-C3-alkyl-,  
 25 (j) hetCyc<sup>a</sup>,  
 (k) (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N)C(=O)C1-C6-alkyl- der R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er uavhengig valgt fra H og C1-C6-alkyl,  
 (l) (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N)C(=O)-, der R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er uavhengig valgt fra H og C1-C6-alkyl, eller  
 (m) hetCyc<sup>a</sup>C(=O)C1-C6-alkyl-;

EP3523302

2

hetCyc<sup>a</sup> 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, halogen, (C1-C6-alkyl)C(=O)-, C1-C6-alkoksy, okso, og (C1-C6-alkoksy)C(=O)-;

ring D er

(i) en mettet monosyklisk 4-7-leddet heterosyklisk ring med ett ringheteroatom som er nitrogen,

hver R<sup>a</sup> uavhengig er C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor), hydroksyC1-C6-alkyl eller (C1-C6-alkoksy)C1-C6-alkyl-;

R<sup>b</sup> er (a) hydroksy,

(c) hetCyc<sup>b</sup>CH<sub>2</sub>- hvori hetCyc<sup>b</sup> er en 4-6-leddet heterosyklisk ring med 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O, og hvori hetCyc<sup>b</sup> eventuelt er substituert med C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor),

(e) R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N- eller

(f) R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>NCH<sub>2</sub>-;

R<sup>c</sup> er hydrogen eller C1-C6-alkyl; og

R<sup>d</sup> er hydrogen eller C1-C6-alkyl (eventuelt substituert med 1-3 fluor);

n er 0 eller 1;

m er 0 eller 1;

E er:

(d) Ar<sup>1</sup>C1-C6-alkyl-, hvori alkyl delen eventuelt er substituert med 1-3 fluor,

(e) hetAr<sup>2</sup>C1-C6-alkyl-,

(g) Ar<sup>1</sup>O-,

(h) hetAr<sup>2</sup>O-,

(l) Ar<sup>1</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>- der R<sup>g</sup> er H eller C1-C6-alkyl, eller

(m) hetAr<sup>2</sup>C(=O)NR<sup>g</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- der p er 0 eller 1;

Ar<sup>1</sup> er fenyl eventuelt 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), C3-C6 sykloalkyl, hydroksyC1-C6-alkyl, (C1-C6-alkyl)SO<sub>2</sub>-, R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>N- og (R<sup>e</sup>R<sup>f</sup>N)C1-C6-alkyl- der hver R<sup>e</sup> og R<sup>f</sup> uavhengig er H eller C1-C6-alkyl;

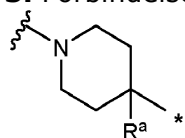
EP3523302

3

hetAr<sup>2</sup> er en 5-6-leddet heteroarylring med 1-3 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S eller et 9-10-leddet bisyklisk heteroaryl med 1-2 ringnitrogenatomer, hvori hetAr<sup>2</sup> 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) og hydroksyC1-C6-alkoksy.

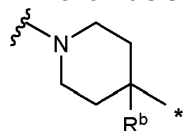
**2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori hver R<sup>a</sup> er en uavhengig valgt C1-C6-alkyl-gruppe.

**3.** Forbindelse ifølge krav 2, hvori D er



hvori den bølgede linjen angir ring D sitt festepunkt til ringen som omfatter X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> og X<sup>4</sup>, og asterisken angir ring D sitt festepunkt til E-gruppen.

**4.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori D er



hvori den bølgede linjen angir ring D sitt festepunkt til ringen som omfatter X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> og X<sup>4</sup>, og asterisken angir festepunktet til E-gruppen.

**5.** Forbindelse ifølge krav 4, hvori E er (d) Ar<sup>1</sup>C1-C6-alkyl-, hvori alkyliden eventuelt er substituert med 1-3 fluor, (e) hetAr<sup>2</sup>C1-C6-alkyl-, (g) Ar<sup>1</sup>O-, (h) hetAr<sup>2</sup>O-, (1) Ar<sup>1</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>- der R<sup>9</sup> er H eller C1-C6-alkyl eller (m) hetAr<sup>2</sup>C(=O)NR<sup>9</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- der p er 0 eller 1.

**6.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvori B er C1-C6-alkyl eventuelt substituert med 1-3 fluor.

EP3523302

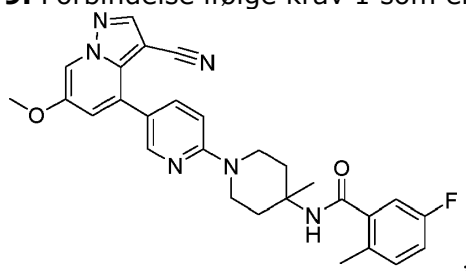
4

**7.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori  $X^1$  er N, og  $X^2$ ,  $X^3$  og  $X^4$  er CH.

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

5

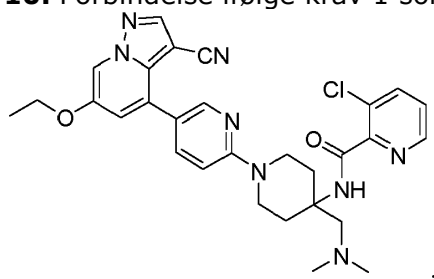
**9.** Forbindelse ifølge krav 1 som er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

**10.** Forbindelse ifølge krav 1 som er:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

**11.** Farmasøytisk sammensetning, omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i blanding med en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer.

**12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandling av kreft.

20

**13.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, for anvendelse ifølge krav 12, hvori kreften er en RET-assosiert kreft.

EP3523302

5

**14.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav for anvendelse ifølge krav 13, hvori den RET-assosierte kreften er en kreft med en dysregulering i et RET-gen, et RET-kinaseprotein eller ekspresjon eller aktivitet eller nivå av hvilke som helst av disse forårsaket av én eller flere punktmutasjoner i RET-genet.

5

**15.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, for anvendelse ifølge et av kravene 13 eller 14, 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 nyrecellekarsinom, ganglioneuromatose i gastroenterisk slimhinne og livmorhalskreft.

10

15

**16.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet derav, for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-15, hvori medikamentet er formulert for oral administrering.