



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3572416 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.21
(86)	European Application Nr.	19169041.1
(86)	European Filing Date	2015.01.23
(87)	The European Application's Publication Date	2019.11.27
(30)	Priority	2014.01.24, US, 201461931506 P 2014.09.11, US, 201462049326 P 2015.01.22, US, 201562106301 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
(62)	Divided application	EP3097107, 2015.01.23
(73)	Proprietor	Turning Point Therapeutics, Inc., 10628 Science Center Drive Suite 200, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	CUI, Jingrong Jean, Turning Point Therapeutics, Inc.10628 Science Center Drive, Suite 200, San Diego, CA 92121, USA LI, Yishan, Turning Point Therapeutics, Inc.10628 Science Center Drive, Suite 200, San Diego, CA 92121, USA ROGERS, Evan W., Turning Point Therapeutics, Inc.10628 Science Center Drive, Suite 200, San Diego, CA 92121, USA ZHAI, Dayong, Turning Point Therapeutics, Inc.10628 Science Center Drive, Suite 200, San Diego, CA 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

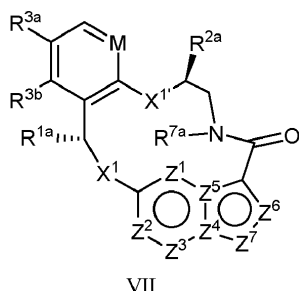
(54)	Title	DIARYL MACROCYCLES AS MODULATORS OF PROTEIN KINASES
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 203 776

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/>

EP 3572416

Patentkrav

1. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av



hvor

- 5 M er CH eller N;
 X¹ og X^{1'} er uavhengig av hverandre -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O- eller -N(R^{k'})-;
- 10 hver R^{1a} og R^{2a} er uavhengig av hverandre H, deuterium, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl, -C(O)OR^{a'}, -C(O)NR^{a'}R^{b'}, -NR^{a'}R^{b'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)NR^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, -S(O)₂NR^{a'} eller -OR^{a'}, hvor hvert hydrogenatom i C₁₋₆-alkyl er uavhengig av hverandre valgfritt substituert av deuterium, halogen, -OH, -OC₁₋₄-alkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₄-alkyl), -N(C₁₋₄-alkyl)₂, -NHC(O)C₁₋₄-alkyl, -N(C₁₋₄-alkyl)C(O)C₁₋₄-alkyl, -NHC(O)NHC₁₋₄-alkyl, -N(C₁₋₄-alkyl)C(O)NHC₁₋₄-alkyl, -NHC(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, -N(C₁₋₄-alkyl)C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, -NHC(O)OC₁₋₄-alkyl, -N(C₁₋₄-alkyl)C(O)OC₁₋₄-alkyl, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄-alkyl, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-alkyl), -CON(C₁₋₄-alkyl)₂, -SC₁₋₄-alkyl, -S(O)C₁₋₄-alkyl, -S(O)₂C₁₋₄-alkyl, -S(O)NH(C₁₋₄-alkyl), -S(O)₂NH(C₁₋₄-alkyl), -S(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, -S(O)₂N(C₁₋₄-alkyl)₂, C₃₋₆-sykloalkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl;
- 15 R^{3a} og R^{3b} er hver uavhengig av hverandre H, fluor, klor, brom, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, isopropoksy, -CN eller -CF₃;
- 20 R^{7a} er H, C₁₋₆-alkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, hvor hvert hydrogenatom i C₁₋₆-alkyl eller 3- til 7-leddet heterosykloalkyl er uavhengig av hverandre substituert av halogen, -OH, -OC₁₋₄-alkyl, -NH₂, -NH(C₁₋₄-alkyl), -N(C₁₋₄-alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂C₁₋₄-alkyl, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄-alkyl), -CON(C₁₋₄-alkyl)₂, sykloalkyl eller monosyklisk heterosykloalkyl;
- 25

EP 3572416

- 5 hver R^k er uavhengig av hverandre H, deuterium, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-6} -sykloalkyl, 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, C_{6-10} -aryl eller mono- eller bisyklisk heteroaryl; hvor hvert hydrogenatom i C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-6} -sykloalkyl, 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, C_{6-10} -aryl eller mono- eller bisyklisk heteroaryl i R^k er uavhengig av hverandre valgfritt substituert av deuterium, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -haloalkyl eller $-OR^a$;
- hvor hver R^a og R^b er uavhengig av hverandre H, deuterium, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-6} -sykloalkyl, 3- til 7-leddet heterosykloalkyl, C_{6-10} -aryl eller heteroaryl; og
- 10 hver Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 eller Z^7 er uavhengig av hverandre N, NH eller $C(R^x)$, hvor hver R^x , når til stede, er uavhengig av hverandre H, deuterium, halogen, C_{1-4} -alkyl, $-O-C_{1-4}$ -alkyl, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -alkyl), $-NH(\text{fenyl})$, $-NH(\text{heteroaryl})$, CN eller $-CF_3$, forutsatt at i det minste én av Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 eller Z^7 er N eller NH; og
- 15 m' er 2 eller 3;
- eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

20 **2.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor Z^1 , Z^4 og Z^7 er N og Z^2 , Z^3 , Z^5 og Z^6 er $C(R^x)$, hvor hver R^x , når til stede, er H.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor M er CH, Z^1 , Z^4 og Z^7 er N og Z^2 , Z^3 , Z^5 og Z^6 er $C(R^x)$, hvor hver R^x , når til stede, er H.

25 **4.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor M er CH, Z^1 , Z^4 og Z^7 er N, Z^2 , Z^3 , Z^5 og Z^6 er $C(R^x)$, hvor hver R^x , når til stede, er H og X^1 er $-N(R^k)-$.

30 **5.** Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor M er CH, Z^1 , Z^4 og Z^7 er N, Z^2 , Z^3 , Z^5 og Z^6 er $C(R^x)$, hvor hver R^x , når til stede, er H, X^1 er $-N(R^k)-$ og $X^{1'}$ er $-O-$.

EP 3572416

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor M er CH, Z¹, Z⁴ og Z⁷ er N, Z², Z³, Z⁵ og Z⁶ er C(R^x), hvor hver R^x, når til stede, er H, X¹ er -C(R^{1a})(R^{2a})- og X^{1'} er -O-.

5 **7.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor R^{k'} velges fra gruppen bestående av H, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, 2-hydroksyetyl, 2-hydroksy-2-metyl-propyl og N-metyl-pyrrol-3-yl.

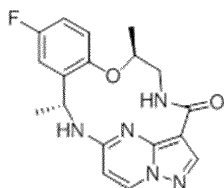
10 **8.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor R^{k'} er H eller metyl.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor R^{3b} er H.

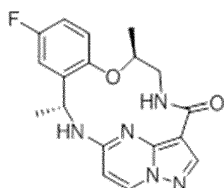
15

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, hvor R^{3a} er fluor.

20 **11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, som har formelen



12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, som har formelen



25

EP 3572416

5 **13.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter (a) en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 og (b) i det minste én farmasøytisk akseptert eksipiens.

10 **14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12 for anvendelse i behandlingen av kreft, smerte, nevrologiske sykdommer, autoimmune sykdommer eller betennelse hos et individ med behov for slik behandling.