



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3733187 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/12 (2006.01)

C07D 491/16 (2006.01)

C07D 491/18 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

---

(45)	Translation Published	2025.02.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.10.16
(86)	European Application Nr.	20181616.2
(86)	European Filing Date	2016.07.20
(87)	The European Application's Publication Date	2020.11.04
(30)	Priority	2015.07.21, US, 201562195081 P          2016.03.02, US, 201662302231 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	EP3325488, 2016.07.20
(73)	Proprietor	Turning Point Therapeutics, Inc., Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, USA
(72)	Inventor	CUI, Jingrong Jean, 10628 Science Center Drive, Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA LI, Yishan, 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA ROGERS, Evan W., 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA ZHAI, Dayong, 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA DENG, Wei, 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA HUANG, Zhongdong, 10628 Science Center Drive Ste. 200, San Diego, CA California 92121, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

---

(54) Title                    **CHIRAL DIARYL MACROCYCLE AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF CANCER**

(56) References

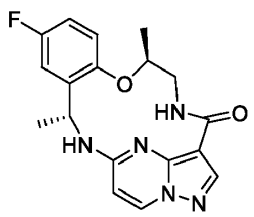
Cited:

WO-A2-2015/112806, WO-A1-2017/007759, WO-A1-2009/024332, WO-A1-2017/004342, HELEN Y. ZOU ET AL: "PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 112, no. 11, 17 March 2015 (2015-03-17), US, pages 3493 - 3498, XP055457084, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1420785112  
TED W. JOHNSON ET AL: "Discovery of (10 R )-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H -8,4-(metheno)pyrazolo[4,3- h ][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a Macrocyclic Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-ros Oncogene 1 (ROS1) with Preclinical Brain", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 11, 12 June 2014 (2014-06-12), pages 4720 - 4744, XP055136233, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm500261q

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. En forbindelse (7S,13R)-1 1-fluor-7,13-dimetyl-6,7,13,14-tetrahydro-1,15-etenopyrazolo[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazasyklotridecin-4(5*H*)-on, som har formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av kreft i en pasient, hvor kreftformen er mediert av

- (i) en genetisk endret ALK som er et EML4-ALK-fusjonsprotein som har minst én mutasjon valgt fra gruppen som består av L1196M, G1202R, D1203R, L1152P/R, F1174C/L/V, C1156Y, I1171N, G1123S, S1206Y, G1269S/A, og 1151T insersjon; eller
- (ii) en genetisk endret ALK som er et TPR-ALK-fusjonsprotein som har en L1196M-punktmutasjon; eller
- (iii) en genetisk endret ALK som én eller flere -punktmutasjoner valgt fra gruppen som består av R1050H, F1174C/I/L/S/V, F1245C/I/L/V, R1275L/Q, T1151M, M1166R, I1170N, I1170S, I1171N, I1183T, L1196M, A1200V, L1204F, L1240V, D1270G, Y1278S, R1192P, G1128A, G1286R, og T1343I; eller
- (iv) et LMNA-TRKA-fusjonsprotein; eller
- (v) et QKI-TRKB- eller ETV6-TRKB-fusjonsprotein; eller
- (vi) et ETV6-TRKC-fusjonsprotein.

25

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor den genetisk endrede ALK-en er et EML4-ALK-fusjonsprotein som har minst én mutasjon valgt fra gruppen som består av L1196M, G1202R, D1203R, L1152P/R, F1174C/L/V, C1156Y, I1171N, G1123S, S1206Y, G1269S/A, og 1151T insersjon.

30

- 3.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor den genetisk endrede ALK-en er et EML4-ALK-fusjonsprotein som har minst én mutasjon valgt fra gruppen som består av L1196M, G1202R, L1152P/R, F1174C/L, C1156Y, G1269S, og 1151T insersjon.
- 5
- 4.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor den genetisk endrede ALK-en er et TPR-ALK-fusjonsprotein som har en L1196M-punktmutasjon.
- 5.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor den genetisk endrede ALK-  
10 en har én eller flere punktmutasjoner valgt fra gruppen som består av R1050H, F1174C/I/L/S/V, F1245C/I/L/V, R1275L/Q, T1151M, M1166R, I1170N, I1170S, I1171N, I1183T, L1196M, A1200V, L1204F, L1240V, D1270G, Y1278S, R1192P, G1128A, G1286R, og T1343I.
- 15 **6.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor den genetisk endrede ALK-en har én eller flere punktmutasjoner valgt fra gruppen som består av F1174S, R1275Q, og T1151M.
- 7.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et  
20 LMNA-TRKA-fusjonsprotein.
- 8.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et LMNA-TRKA-fusjonsprotein som omfatter en G595R-punktmutasjon.
- 25 **9.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et QKI-TRKB eller et ETV6-TRKB-fusjonsprotein.
- 10.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et  
30 ETV6-TRKB-fusjonsprotein.
- 11.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et ETV6-TRKB-fusjonsprotein som omfatter en G639R-punktmutasjon.

**12.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et ETV6-TRKC-fusjonsprotein.

**13.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftformen er mediert av et ETV6-TRKC-fusjonsprotein som omfatter en G623R-punktmutasjon.

**14.** Forbindelsen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 13, hvor kreftformen er valgt fra gruppen som består av anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), neuroblastom, inflammatorisk myofibroblastisk tumor, voksen nyrecellekarsinom, pediatrik nyrecellekarsinom, brystkreft, kolonadenokarsinom, glioblastom, glioblastoma multiforme og anaplastisk skjoldbrusk-kjertelkreft.

**15.** Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvor kreftformen er ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

**16.** Forbindelsen for anvendelse ifølge ett av kravene 1 til 15, hvor forbindelsen har formelen:

