



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3205650 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07F 9/53 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.11.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.04
(86)	European Application Nr.	15849629.9
(86)	European Filing Date	2015.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.16
(30)	Priority	2014.10.11, CN, 201410534203
(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
(73)	Proprietor	Shanghai Hansoh Biomedical Co., Ltd., Building 2 No.3728 Jinke Road Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co., Ltd., The 10th Industrial Sub-zone of Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, Kina
(72)	Inventor	WEI, Mingsong, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina SUN, Guangjun, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina TAN, Songliang, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina GAO, Peng, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina WANG, Shaobao, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai 201203, Kina

XIU, Wenhua, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai
201203, Kina
ZHANG, Fujun, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai
201203, Kina
BAO, Rudi, Building 2, No.3728 Jinke RoadZhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai
201203, Kina

(74) Agent or Attorney Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665
ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54) Title **EGFR INHIBITOR, AND PREPARATION AND APPLICATION THEREOF**

(56) References

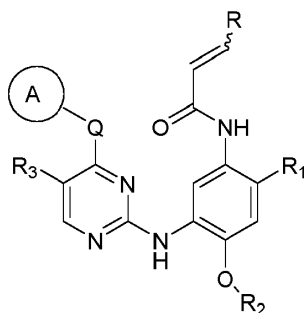
Cited:

CN-A- 104 140 418
CN-A- 103 702 990
CN-A- 103 501 612
WO-A1-2013/014448
WO-A1-2011/140338
WO-A1-2013/169401
CN-A- 104 761 544
CN-A- 104 860 941
RICHARD A. WARD ET AL.: "Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, 9 August 2013 (2013-08-09), pages 7025-7048, XP002780856, DOI: 10.1021/jm400822z
M. RAYMOND V. FINLAY ET AL.: "Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 8249-8267, XP002780850, DOI: 10.1021/jm500973a
None

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

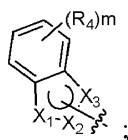
1. Forbindelse ifølge formel (I) eller en stereoisomer eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(I)

hvor:

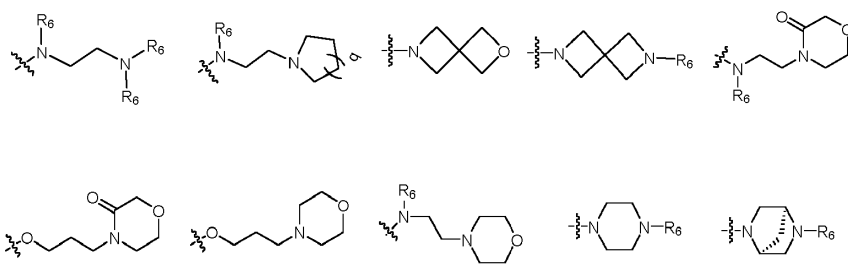
ring A er:



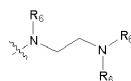
Q er en binding,; R er hydrogen;

X₁, X₂ og X₃ hver velges uavhengig fra gruppen bestående av NR₇ og CR₈,
hvor minst én av X₁, X₂ og X₃ er NR₇;

R₁ velges fra gruppen bestående av:



hvor de tre R₆ i



er eventuelt samme eller forskjellige substituenten;

R₂ velges fra gruppen bestående av C₁₋₈ alkyl og C₃₋₈ sykloalkyl, hvor C₁₋₈ alkyl og C₃₋₈ sykloalkyl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydrokso, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, haloC₁₋₈ alkoksy, C₃₋₈ sykloalkyl og C₃₋₈ sykloalkoksy;

R₃ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, halogen, cyano, nitro, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₃₋₈ sykloalkyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, SO₂R₉, C(O)R₁₀, C(O)OR₁₀ og P(O)R₁₁R₁₂;

5 R₄ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3-til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-P(O)R₁₁R₁₂, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ og -N(R₇)-C(O)OR₁₀,

10 hvori C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, C₅₋₁₀ aryl, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 7-leddet karbosyklus, 5- til 7-leddet heterosyklus, C₅₋₇ aryl og 5- til 7-leddet heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3-til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ og -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R₆ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, C₁₋₈ alkyl, haloC₁₋₈ alkyl og C(O)R₁₀;

25 R₇ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, C₅₋₁₀ aryl, 5- til 10-leddet heteroaryl, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-C(O)R₁₀,

30 hvori C₁₋₈ alkyl hvis substitueres, substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-

R_{10} , $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ og $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$; C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, C_{5-10} aryl og 5-til 10-leddet heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, 3-til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C_{5-10} aryl, C_{5-10} aryloksy, C_{5-10} aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ og $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R_8 velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3-til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C_{5-10} aryl, C_{5-10} aryloksy, C_{5-10} aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ og $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$,

hvori C_{1-8} alkyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, C_{5-10} aryl, 5- til 10-leddet heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C_{5-10} aryl, C_{5-10} aryloksy, C_{5-10} aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ og $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R_9 velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} sykloalkyl, halo C_{1-8} alkyl, bis- C_{1-8} alkylamino, fenyl og p-metylphenyl; R_{10} , R_{11} og R_{12} hver velges uavhengig fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} sykloalkyl, halo C_{1-8} alkyl og hydroksy C_{1-8} alkyl;

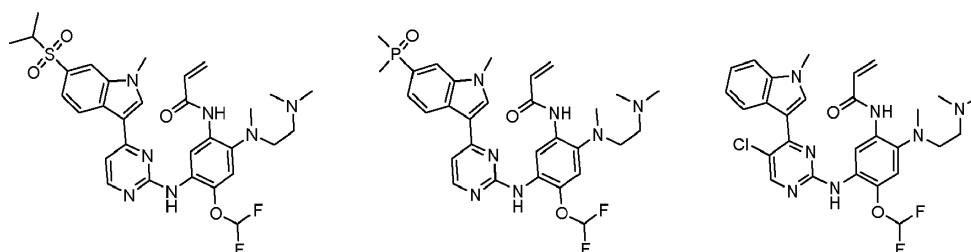
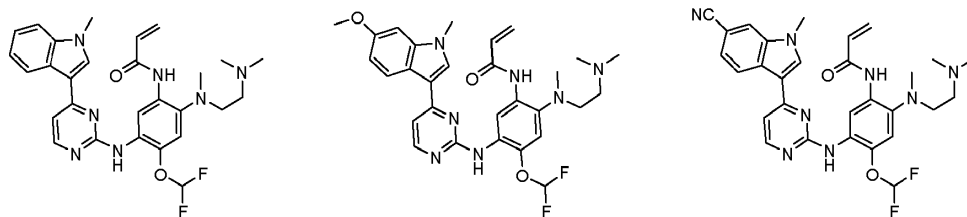
m er 0, 1, 2, 3 eller 4;

r er 0, 1 eller 2;

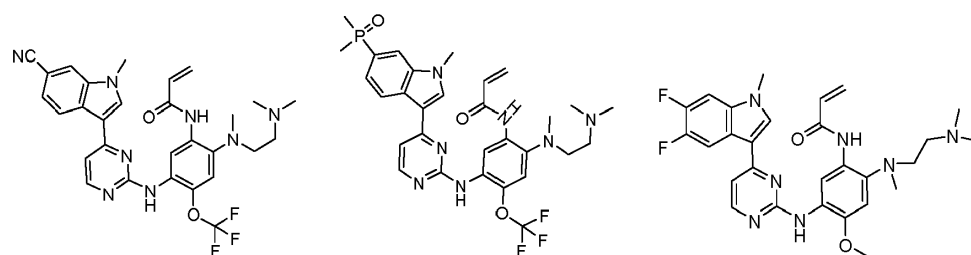
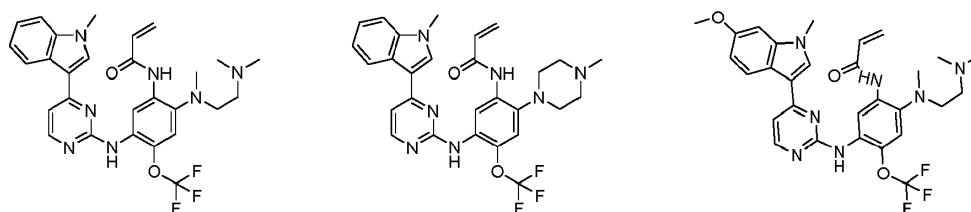
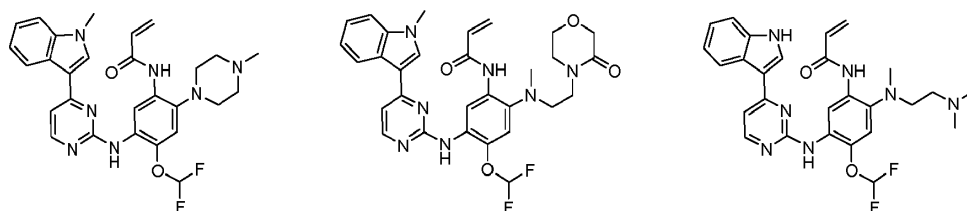
q er 0, 1, 2, 3 eller 4; og

"" betyr at substituent R kan være en Z- eller E-konfigurasjon.

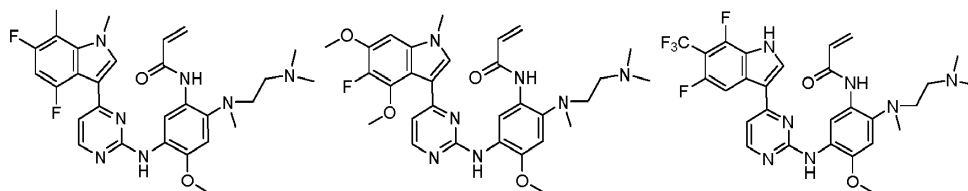
- 5 hvori hvis R₇ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium eller usubstituert C₁₋₈ alkyl, velges forbindelsen fra gruppen bestående av:



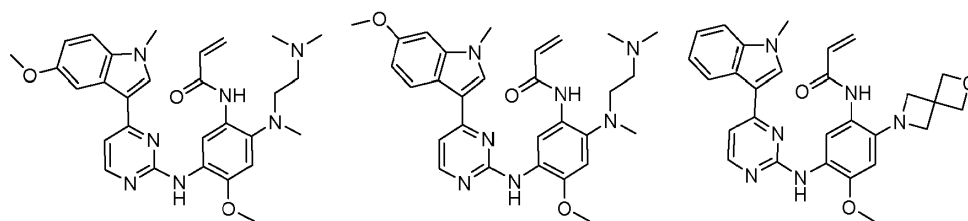
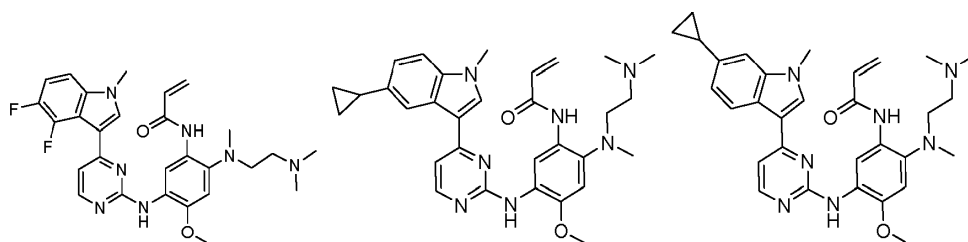
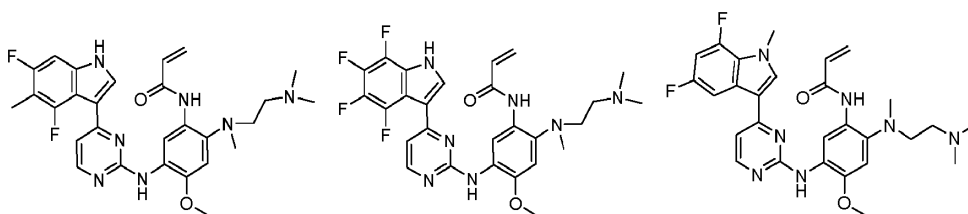
10



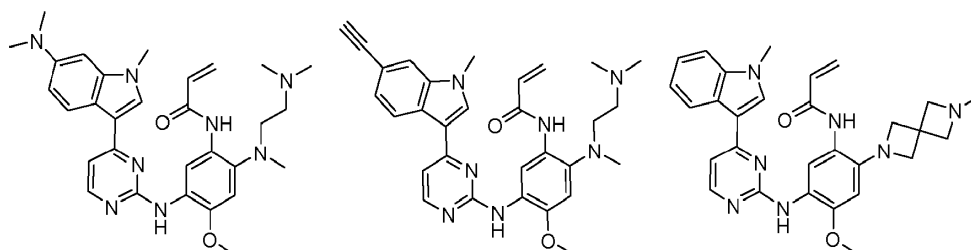
15

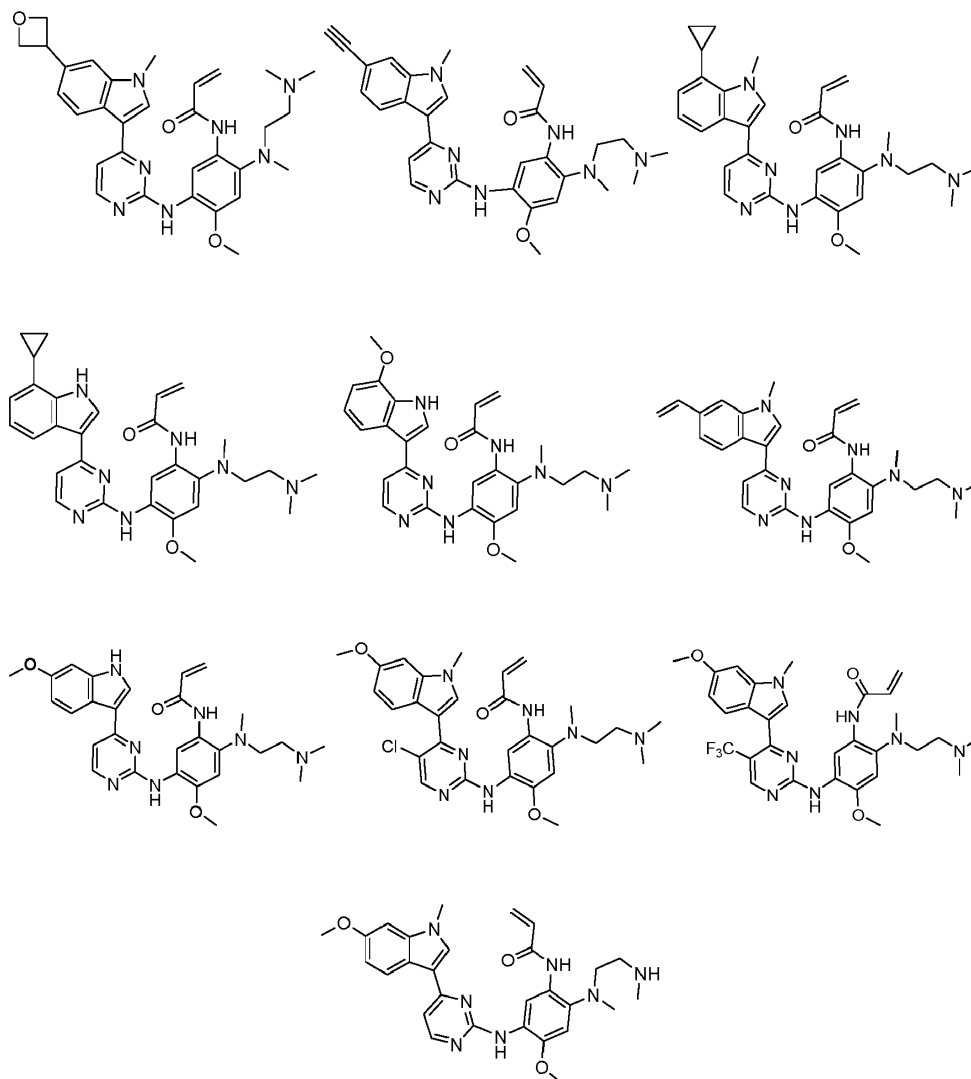


5



10





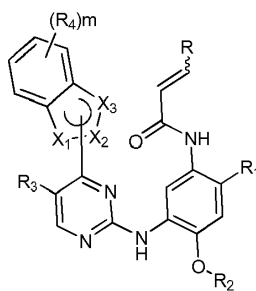
5

2. Forbindelsen i formel (I), eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 1, hvori R_2 velges fra gruppen bestående av C_{1-4} alkyl og C_{3-6} sykloalkyl, hvori C_{1-4} alkyl og C_{3-6} sykloalkyl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, halo C_{1-8} alkoksy, C_{3-8} sykloalkyl og C_{3-8} sykloalkoksy; ring A, Q, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis hvori R_2 velges fra gruppen bestående av C_{1-4} alkyl og C_{3-6} sykloalkyl, hvori C_{1-4} alkyl og C_{3-6} sykloalkyl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen og hydroksy; ring A, Q, R, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m, r og q er som definert i krav 1, mer foretrukket hvori R_2 er C_{1-4} alkyl som eventuelt substitueres med én eller flere

10

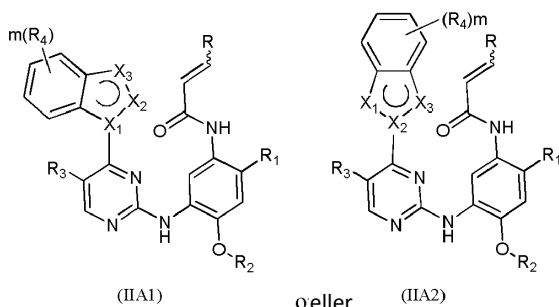
15

grupper valgt fra gruppen bestående av fluor og hydroksy; ring A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1, enda mer foretrukket hvori R₂ velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; ring A, Q, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1, mest foretrukket hvori forbindelsen er en forbindelse i formel (IA):



(IA)

hvori R₂ velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; ring A, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1; eller hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående en forbindelse i formel (IIA1) og en forbindelse i formel (IIA2):



(IIA1)

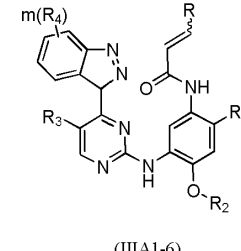
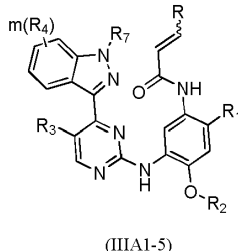
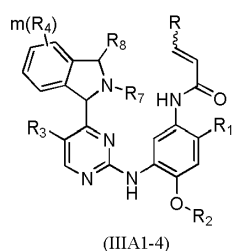
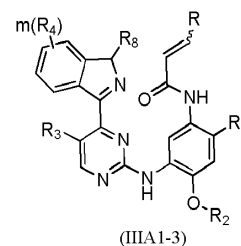
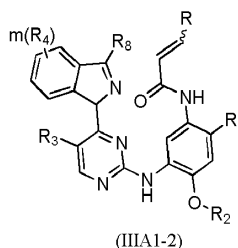
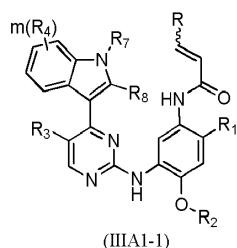
oeller

(IIA2)

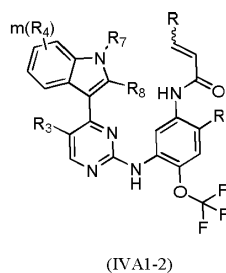
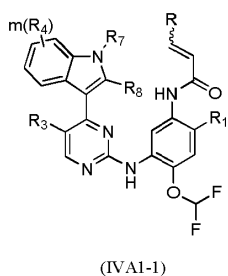
;

hvori R₂ velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; ring A, R, X₁, X₂, X₃, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1; eller

hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IIIA1-1), en forbindelse i formel (IIIA1-2), en forbindelse i formel (IIIA1-3), en forbindelse i formel (IIIA1-4), en forbindelse i formel (IIIA1-5) og en forbindelse i formel (IIIA1-6):

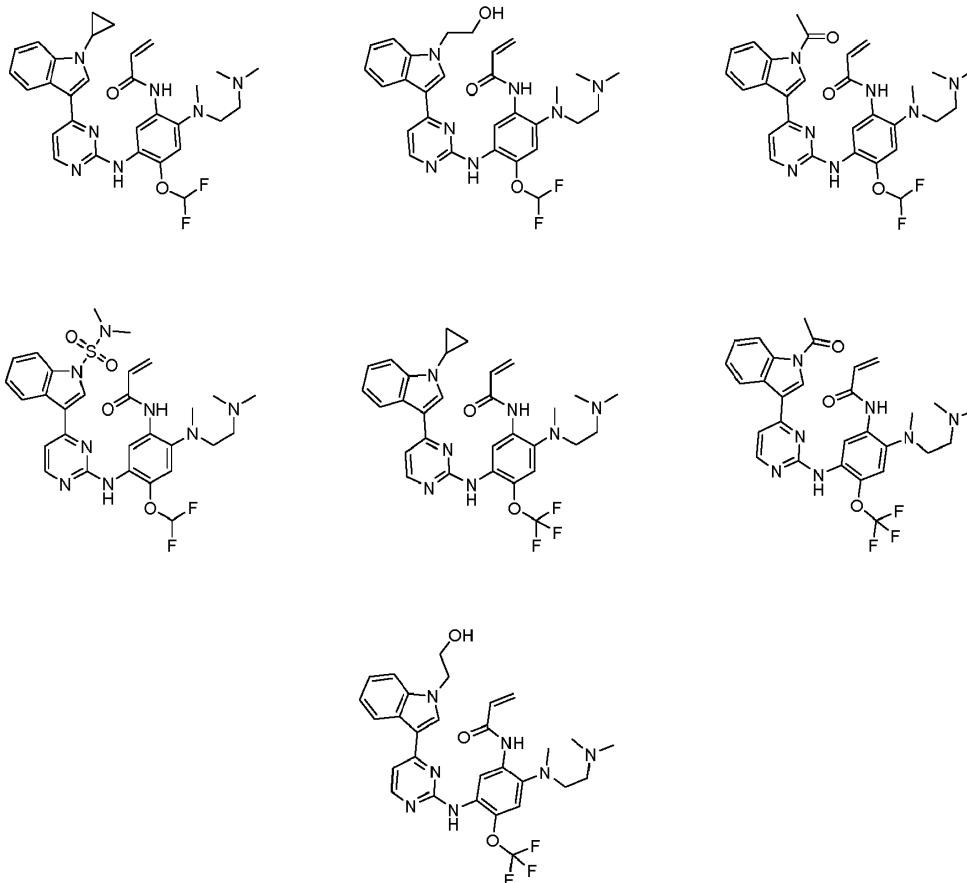


hvor R_2 velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q som definert i krav 1; eller
 5 hvor forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IVA1-1) og en forbindelse i formel (IVA1-2):



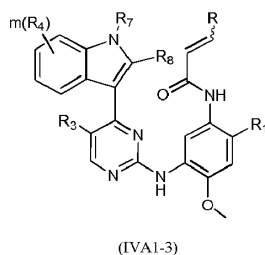
hvor R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis hvor R_3 velges fra en gruppe bestående av hydrogen, deuterium, halogen, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoksy, C_{3-8} sykloalkyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, eller
 10 hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, metyl, etyl, isopropyl, metoksy, etoksy, isopropoksy, syklopropyl, syklobutyl, trifluormetyl og trifluormetoksy; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i
 15 krav 1; fortrinnsvis velges R_3 fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, metyl, syklopropyl og trifluormetyl.

3. Forbindelsen i formel (I) eller stereoisomerer eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 2, hvor forbindelsen velges fra gruppen bestående av:



5

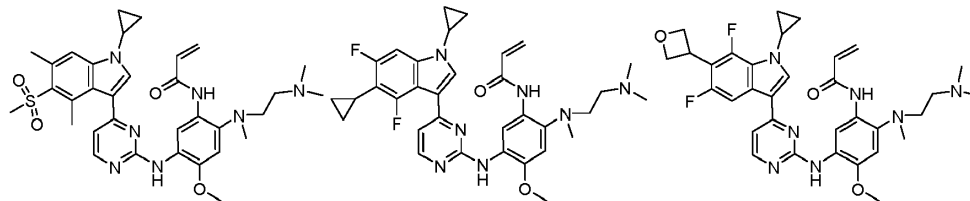
4. Forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 2, hvori forbindelsen er en forbindelse i formel (IVA1-3):



(IVA1-3)

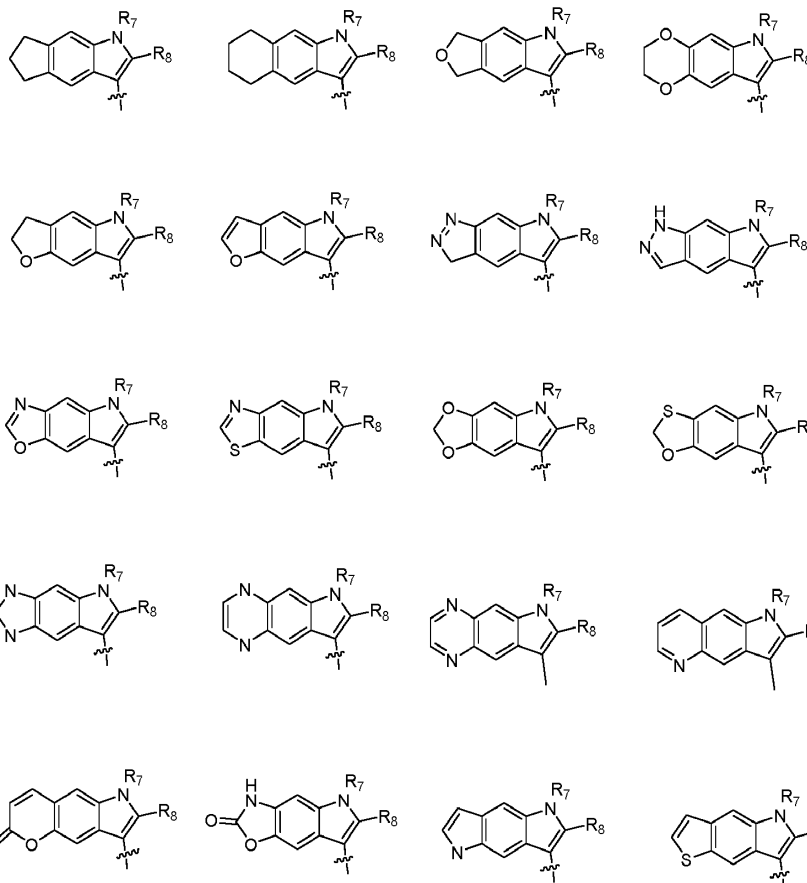
- 10 hvori R, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis hvori R, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1, dersom R₈ er hydrogen, er m 2, 3 eller 4; når R₈ ikke er hydrogen, er m 1, 2, 3 eller 4, eller
- 15 hvori R₃ velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, metyl, syklopropyl og trifluormetyl; R, R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1, dersom R₈ er hydrogen, er m 2, 3 eller 4; når R₈ ikke er hydrogen, er m 1, 2, 3 eller 4, eller

hvor i forbindelsen velges fra gruppen bestående av:



eller

hvor i, når m er 2, 3 eller 4, velges R₃ fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, metyl, syklopropyl og trifluormetyl; to R₄ taes sammen med karbonatomene til den festede benzenringen for å danne en 5- til 7-leddet karbosyklus, 5- til 7-leddet heterosyklus, C₅₋₇ aryl eller 5- til 7-leddet heteroaryl, velges fra gruppen bestående av:



hvor i den 5- til 7-leddede karbonsyklusen, 5- til 7-leddede heterosyklus, C₅₋₇ arylet og 5- til 7-leddede heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosykl, 3-

til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ og -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1.

5. Forbindelsen i formel (I), eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 4, hvori når den er hydrogen, er m 0 eller 1; når R₈ ikke er hydrogen, er m 0, 1 eller 2; R₃ velges fra hydrogen, fluor, klor, metyl, syklopropyl og trifluormetyl;

R₄ velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3-til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-P(O)R₁₁R₁₂, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ og -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

hvor C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, C₅₋₁₀ aryl, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 7-leddet karbosyklus, 5- til 7-leddet heterosyklus, C₅₋₇ aryl og 5- til 7-leddet heteroaryl hvert eventuelt substitueres med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C₁₋₈ alkyl, C₂₋₈ alkenyl, C₂₋₈ alkynyl, C₃₋₈ sykloalkyl, 3-til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloksy, C₅₋₁₀ aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, -C₀₋₈-S(O)rR₉, -C₀₋₈-O-R₁₀, -C₀₋₈-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-C(O)OR₁₀, -C₀₋₈-O-C(O)R₁₀, -C₀₋₈-NR₇R₈, -C₀₋₈-C(O)NR₇R₈, -N(R₇)-C(O)R₁₀ og -N(R₇)-C(O)OR₁₀;

R, R₁, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1.

6. Forbindelsen i formel (I), eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 5, hvori R₃ velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor,

klor og trifluormetyl; R_4 velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, halogen, hydroksy, sulfhydryl, cyano, nitro, azido, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, 3- til 8-leddet heterosyklyltio, C_{5-10} aryl, C_{5-10} aryloksy, C_{5-10} aryltio, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryltio, $-C_{0-8}-S(O)rR_9$, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$, $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$, $-N(R_7)-C(O)R_{10}$ og $-N(R_7)-C(O)OR_{10}$;

R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , r og q er som definert i krav 1; og m er som definert i krav 5, eller

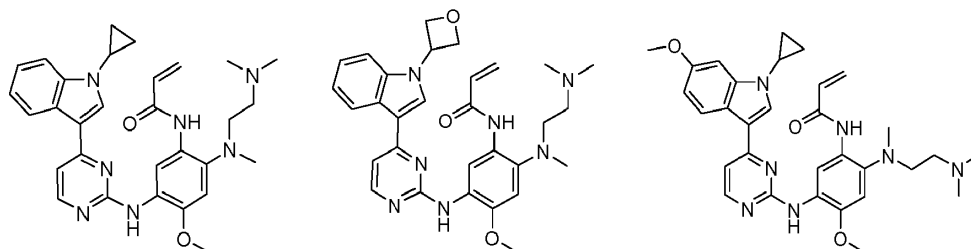
hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluorometyl; R_4 velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, hydroksy, cyano, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, C_{3-8} sykloalkyl, 3- til 8-leddet heterosyklyl, 3- til 8-leddet heterosyklyloksy, C_{5-10} aryl, C_{5-10} aryloksy, 5- til 10-leddet heteroaryl, 5- til 10-leddet heteroaryloksy, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$ og $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$;

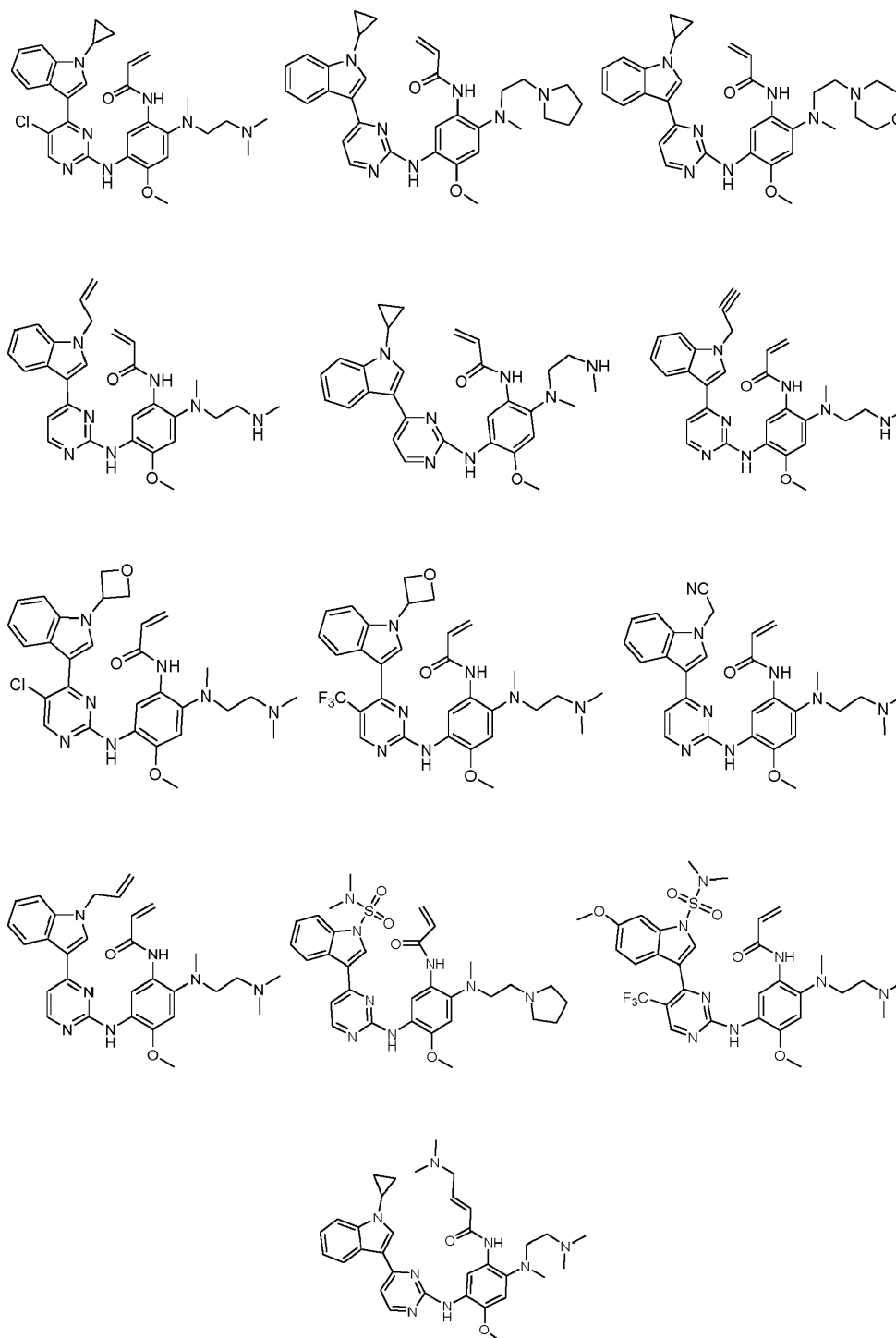
R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} og q er som definert i krav 1; og m er som definert i krav 5, eller

hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluorometyl; R_4 velges fra gruppen bestående av hydrogen, deuterium, hydroksy, cyano, etenyl, etynyl, syklopropyl, syklobutyl, oksetan-3-yl, $N-R_6$ -azetidin-3-yl, syklopropoksy, syklobutyloksy, fenyl, fenoksy, $-C_{0-8}-O-R_{10}$, $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$, $-C_{0-8}-O-C(O)R_{10}$, $-C_{0-8}-NR_7R_8$ og $-C_{0-8}-C(O)NR_7R_8$;

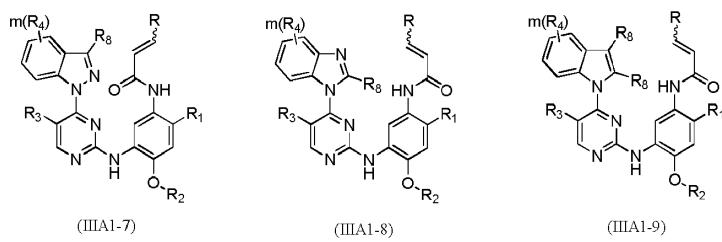
R , R_1 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} og q er som definert i krav 1; og m er som definert i krav 5, eller

hvor forbindelsen velges fra gruppen bestående av:



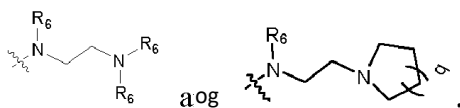


7. Forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 2, hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IIIA1-7), en forbindelse i formel (IIIA1-8) og en forbindelse i formel (IIIA1-9):



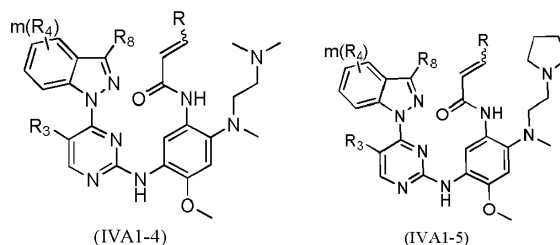
hvor R_2 velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q som definert i krav 1.

- 5 8. Forbindelsen i formel (I), eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 7, hvor R_2 velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluormetyl; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis hvor R_1 velges fra gruppen bestående av



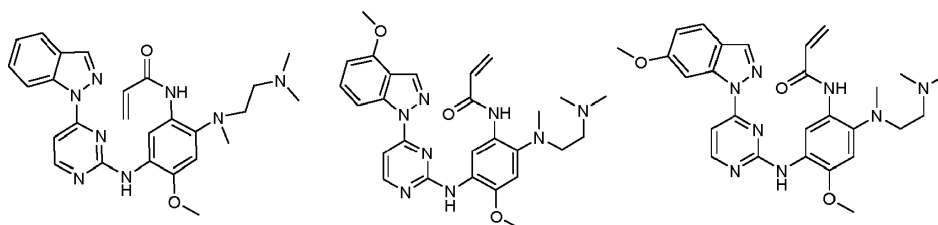
10

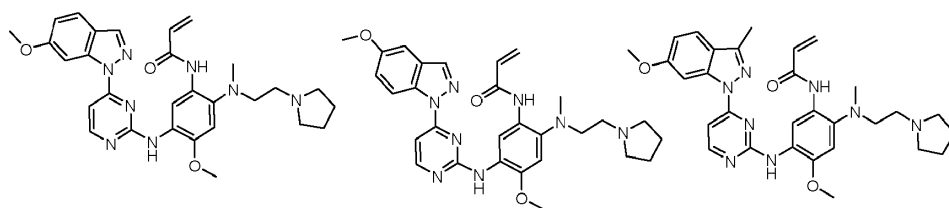
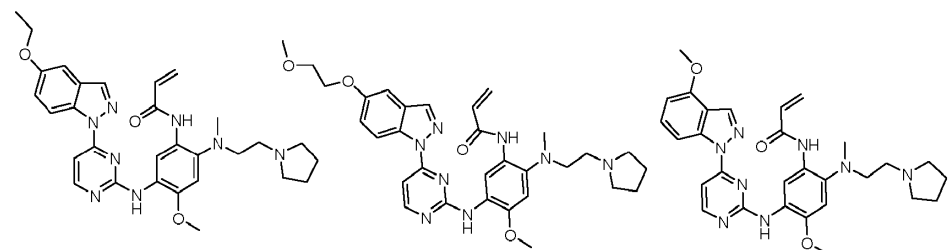
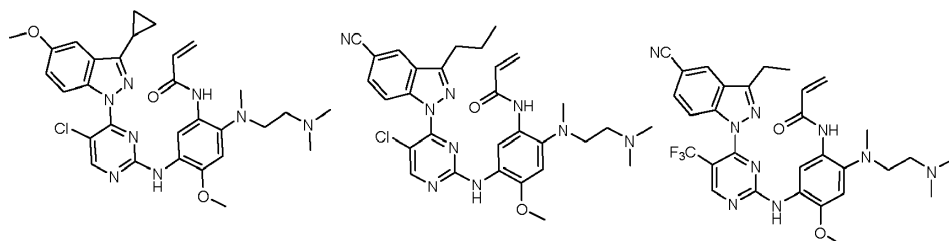
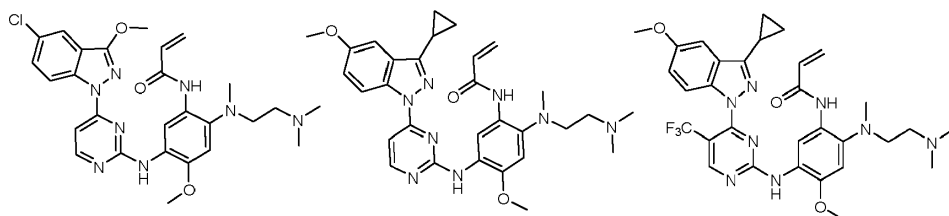
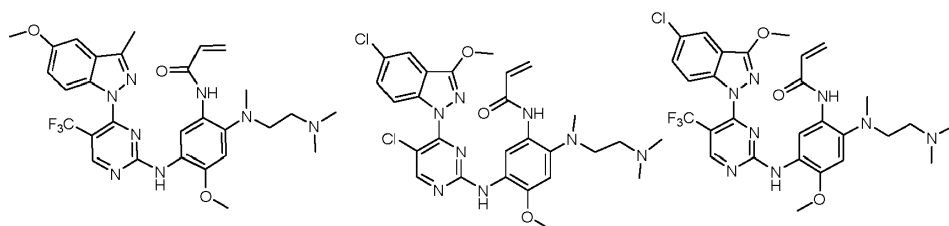
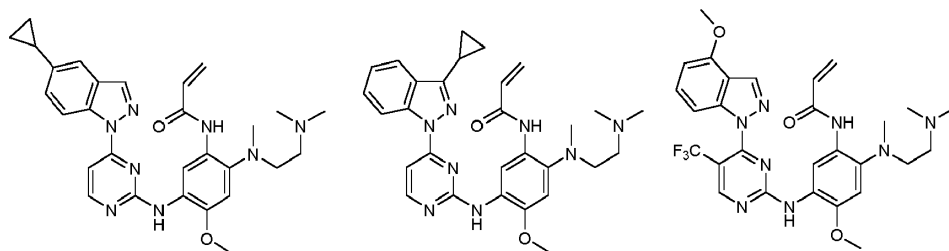
mer foretrukket hvor forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IVA1-4) og en forbindelse i formel (IVA1-5):



hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluormetyl; R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, enda mer foretrukket hvor forbindelsen velges fra gruppen bestående av:

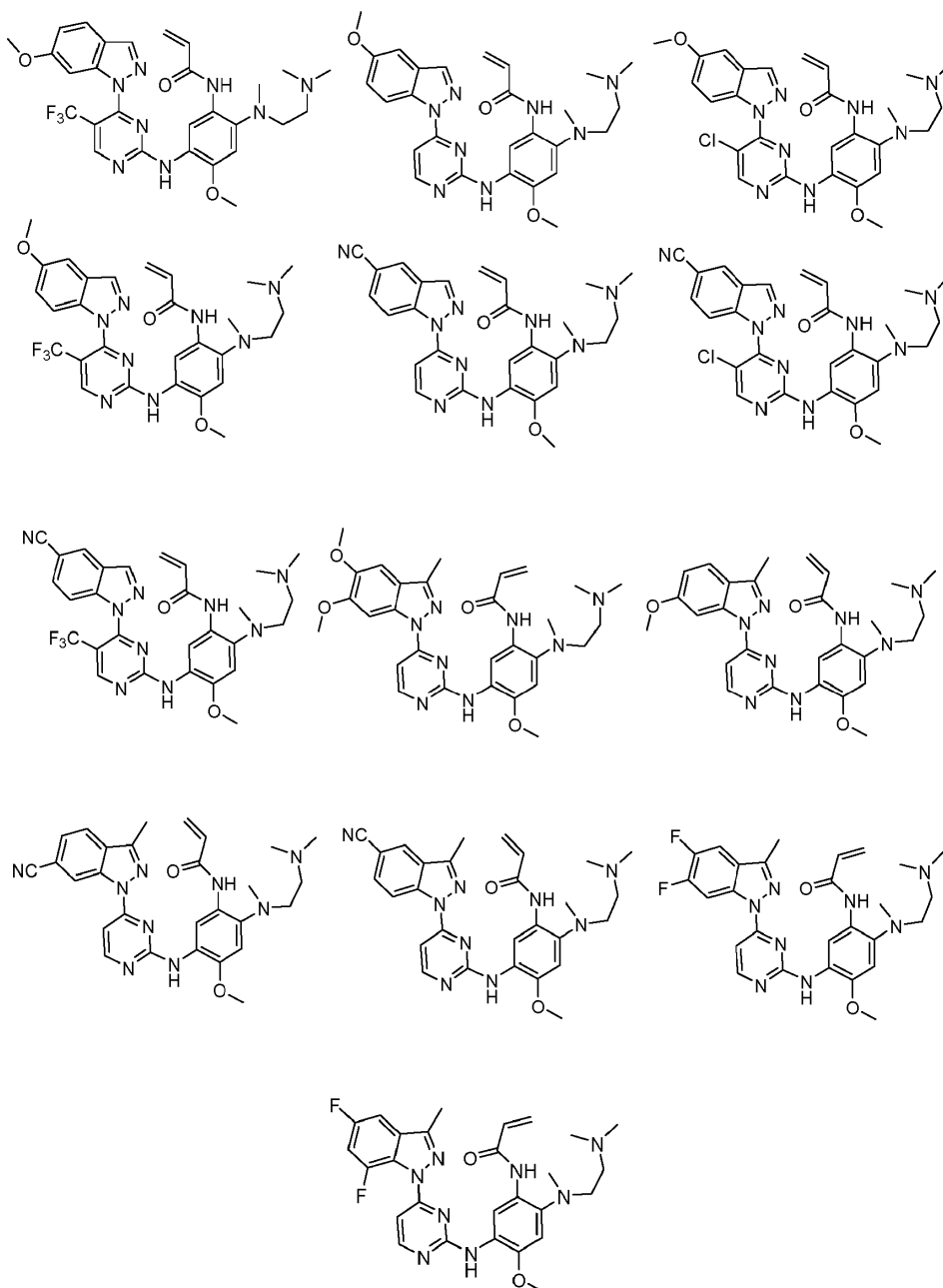
15





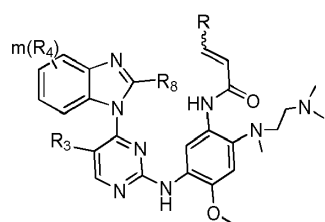
5

10

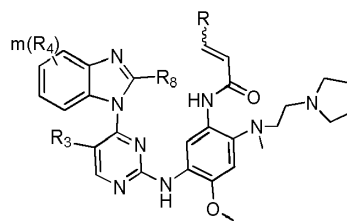


5

- 10 9. Forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 7, hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IVA1-6) og en forbindelse i formel (IVA1-7):

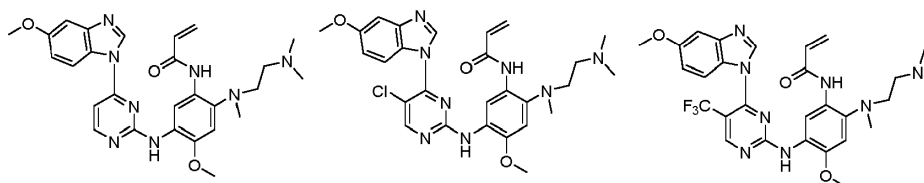


(IVA1-6)

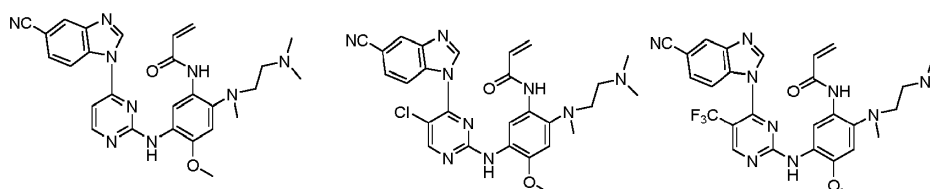
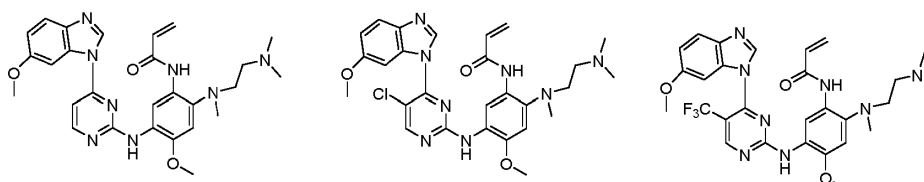


(IVA1-7)

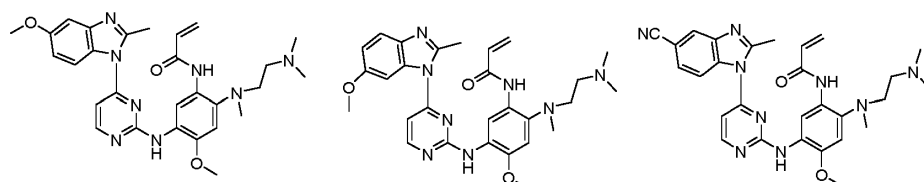
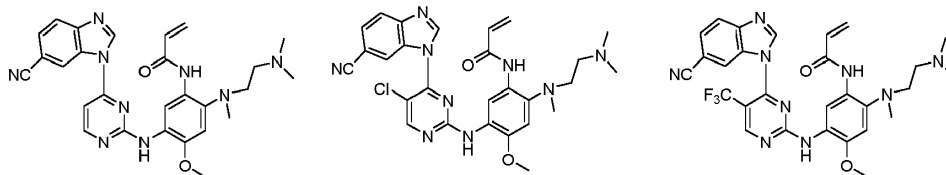
hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluorometyl;
 R , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis
 hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av:

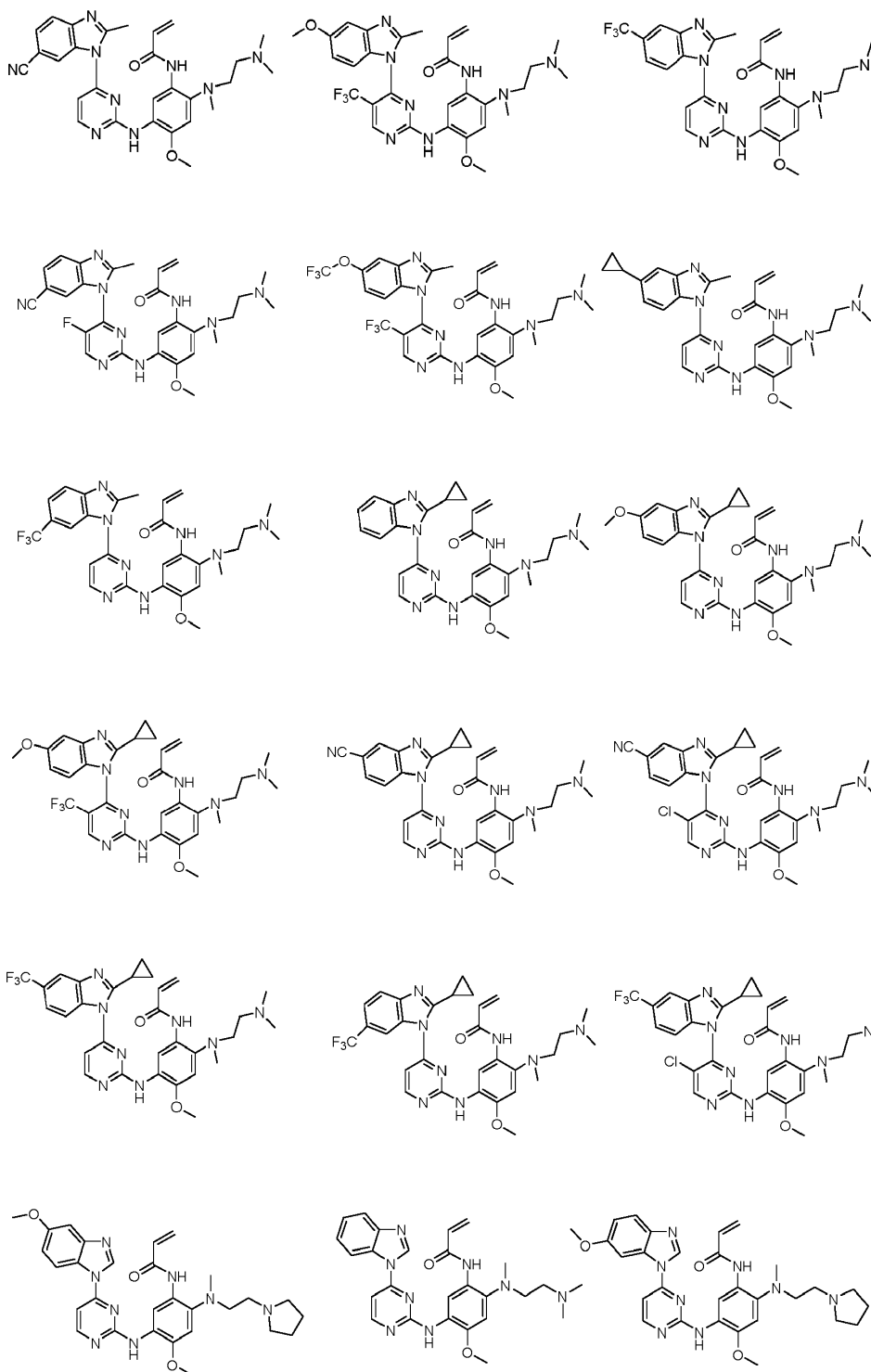


5



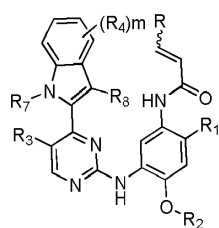
10



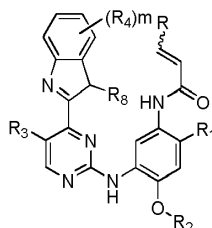


10. Forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 2, hvori forbindelsen velges fra gruppen bestående av en forbindelse i formel (IIIA2-1), en forbindelse i formel (IIIA2-2), en forbindelse i

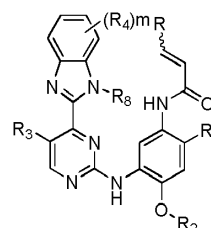
formel (IIIA2-3), en forbindelse i formel (IIIA2-4), en forbindelse i formel (IIIA2-5) og en forbindelse i formel (IIIA2-6):



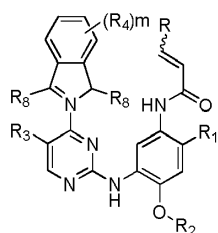
(IIIA2-1)



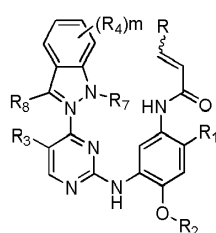
(IIIA2-2)



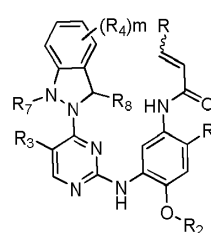
(IIIA2-3)



(IIIA2-4)



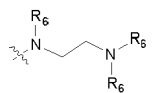
(IIIA2-5)



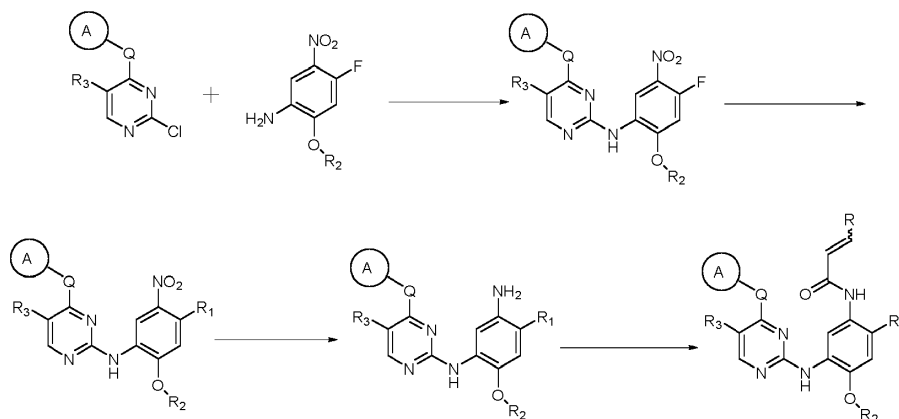
(IIIA2-6)

;

hvor R_2 velges fra gruppen bestående av metyl, difluormetyl og trifluormetyl; R , R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, fortrinnsvis hvor R_3 velges fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor og trifluormetyl; R , R_1 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , m , r og q er som definert i krav 1, mer foretrukket hvor R_1 er



11. Fremgangsmåte for å fremstille forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge krav 1 til 10, omfattende trinnene:



hvor ring A, Q, X₁, X₂, X₃, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, m, r og q er som definert i krav 1.

- 5 **12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk mengde med forbindelsen i formel (I) eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10 **13.** Forbindelse i formel (I), eller stereoisomeren eller det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12 til anvendelse ved behandling av de sykdom som medieres av aktiviteten til EGFR-mutant og aktiviteten til mutant aktivert med exon 19-sletting, fortrinnsvis, hvori EGFR-mutanten velges fra grunnen bestående av EGFR-L858R-mutant og EGFR-T790M hvori forbindelsen i formel (I), stereoisomeren er det farmasøytisk akseptable saltet derav ifølge hvilket som helst

15 av kravene 1 til 10, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 12 er til anvendelse som et medikament ved behandling av kreft, fortrinnsvis hvori kreften velges fra gruppen bestående av eggstokkreft, livmorhalskreft, kolorektal kreft, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, gliom, glioblastom, melanom, prostatakreft, leukemi, lymfom, non-Hodgkins lymfom, magekreft, lungekreft, hepatocellulær

20 karsinom, magekreft, gastrointestinal stromaltumor (GIST), kreft i skjoldkjertelen, kolangiokarsinom, livmorkreft, nyrekreft, anaplastisk storcellet lymfom, akutt myeloid leukemi (AML), myelomatose, melanom og brysthinnekreft; fortrinnsvis ikke-småcellet lungekreft.