



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3558955 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>C07D 275/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 239/80 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/428 (2006.01)</i>	<i>C07D 401/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/429 (2006.01)</i>	<i>C07D 403/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/437 (2006.01)</i>	<i>C07D 417/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/498 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/4985 (2006.01)</i>	<i>C07D 471/08 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/517 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/519 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/10 (2006.01)</i>
<i>A61P 35/00 (2006.01)</i>	<i>C07D 513/04 (2006.01)</i>

Norwegian Industrial Property Office

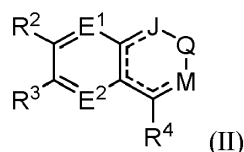
(45)	Translation Published	2021.11.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.11
(86)	European Application Nr.	17832646.8
(86)	European Filing Date	2017.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.30
(30)	Priority	2016.12.22, US, 201662438334 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	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	LANMAN, Brian Alan, 6000 De Soto Avenue 305, Woodland Hills, California 91367, USA CEE, Victor J., 2881 Capella Way, Thousand Oaks, California 91362, USA PICKRELL, Alexander J., 4435 Regents Court, Westlake Village, California 91361, USA REED, Anthony B., 3031 Charlotte Street, Newbury Park, California 91320, USA YANG, Kevin C., 8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, California 91775, USA KOPECKY, David John, 1300 N. Street NW Apt.415, Washington, District of Columbia 20005, USA WANG, Hui-Ling, 822 Lynnmere Drive, Thousand Oaks, California 91360, USA LOPEZ, Patricia, 5614 Le Sage Avenue, Woodland Hills, California 91367, USA ASHTON, Kate, 4435 Regents Court, Westlake Village, California 91361, USA BOOKER, Shon, 15243 Camarillo Street, Sherman Oaks, California 91403, USA TEGLEY, Christopher M., 804 87th Street, Daly City California 94015, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,

(54)	Title	BENZISOTHIAZOLE, ISOTHIAZOLO[3,4-B]PYRIDINE, QUINAZOLINE, PHTHALAZINE, PYRIDO[2,3-D]PYRIDAZINE AND PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS KRAS G12C INHIBITORS FOR TREATING LUNG, PANCREATIC OR COLORECTAL CANCER
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/164675 WO-A1-2015/001076 US-A1- 2015 239 900

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 som har en struktur på formelen (II)



5 der

E¹ og E² hver uavhengig er N eller CR¹;

J er N, NR¹⁰, eller CR¹⁰;

M er N, NR¹³, eller CR¹³;

10 er en enkel- eller dobbelbinding etter behov for å gi hvert atom sin vanlige valens;

R¹ er uavhengig H, hydroksy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl, C₁₋₄-alkoksy, NH-C₁₋₄-alkyl, N(C₁₋₄-alkyl)₂, cyan, eller halogen;

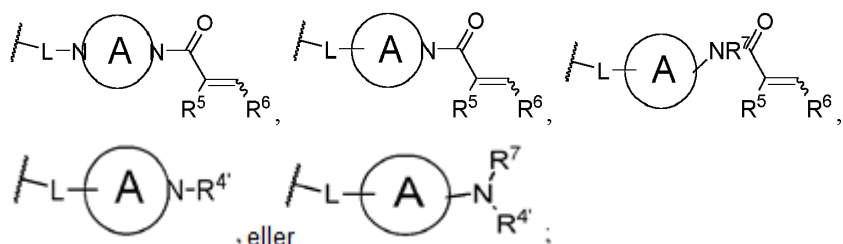
R² er halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, OR', N(R')₂, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl, C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, C₀₋₃-alkylen-

15 C₆₋₁₄-aryl, eller C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heteroaryl, og hver R' er uavhengig H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl, aryl, eller heteroaryl, eller to R'-substituenten, sammen med nitrogenatomet de er festet til, danner en 3-7-leddet ring;

R³ er halogen, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₂-halogenalkyl, C₁₋₃-alkoksy, C₃₋₄-sykloalkyl, C₂₋₁₄-

20 heterosykloalkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkynyl, aryl, eller heteroaryl;

R⁴ er

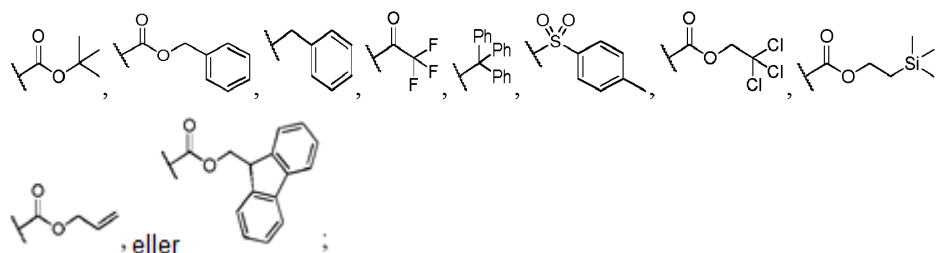


ring A er en monosyklisk 4-7-leddet ring eller en 6-11-leddet bisyklisk, broforbundet, kondensert, eller spiro-ring, der ring A er opsjonelt substituert med én til tre substituenten som er valgt blant -alkyl, alkenyl, alkynyl, hydroksyalkyl, karboksylsyre eller -ester, halogenalkyl, alkylamin, C(O)NH₂, okso, halogen, cyan og isocyan;

25 L er en binding, C₁₋₆-alkylen, -O-C₀₋₅-alkylen, -S-C₀₋₅-alkylen, eller -NH-C₀₋₅-alkylen, og for C₂₋₆-alkylen, -O-C₂₋₅-alkylen, -S-C₂₋₅-alkylen og NH-C₂₋₅-alkylen kan ett karbonatom av alkylengruppen opsjonelt være byttet ut med O, S, eller NH;

30 R^{4'} er H, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₆-alkylen-O-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-alkylen-OH, C₁₋₆-halogenalkyl, sykloalkyl, heterosykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄

heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, eller valgt blant



R⁵ og R⁶ hver uavhengig er H, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkylen-O-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-alkylen-OH, C₁₋₆-halogenalkyl, C₁₋₆-alkylenamin, C₀₋₆-alkylenamid, C₀₋₃-alkylen-C(O)OH, C₀₋₃-alkylen-C(O)OC₁₋₄-alkyl, C₁₋₆-alkylen-O-aryl, C₀₋₃-alkylen-C(O)C₁₋₄-alkylen-OH, sykloalkyl, heterosykloalkyl, aryl, heteroaryl, C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heteroaryl, eller cyan, eller R⁵ og R⁶, sammen med atomene de er festet til, danner en 4-6-leddet ring;

10 R⁷ er H eller C₁₋₈-alkyl, eller R⁷ og R⁵, sammen med atomene de er festet til, danner en 4-6-leddet ring;

Q er CR⁸R⁹, C=CR⁸R⁹, C=O, C=S, eller C=NR⁸;

15 R⁸ og R⁹ hver uavhengig er H, C₁₋₃-alkyl, hydroksy, C₁₋₃-alkoksy, cyan, nitro, eller C₃₋₆-sykloalkyl, eller R⁸ og R⁹, sammen med karbonatomet de er festet til, kan danne en 3-6-leddet ring;

20 R¹⁰ er C₁₋₈-alkyl, C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-heteroaryl, C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, C₁₋₆-alkoksy, O-C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, O-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-heteroaryl, O-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, O-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, NH-C₁₋₈-alkyl, N(C₁₋₈-alkyl)₂, NH-C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, NH-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heteroaryl, NH-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, NH-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, halogen, cyan, eller C₁₋₆-alkylenamin; og

R¹³ er C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-halogenalkyl, C₁₋₆-alkylenamin, eller C₃₋₁₄-sykloalkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, med det forbehold at

- 25 (1) når J er NR¹⁰, er M N eller CR¹³;
 (2) når M er NR¹³, er J N eller CR¹⁰;
 (3) når J er CR¹⁰, er M N eller NR¹³; og
 (4) når M er CR¹³, er J N eller NR¹⁰

30 der en alkyl-, alkylen-, alkenyl-, alkynyl-, alkoksy-enhet er opsjonelt substituert med én eller flere substituenten som er uavhengig valgt blant halogen, trifluormetyl, trifluormetoksy, hydroksy, alkoksy, nitro, cyan, alkylamino, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈-alkyl, -OCOC₁₋₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₃-C₁₀-heterosykloalkyl, C₅-C₁₀-aryl og C₅-C₁₀-heteroaryl;

35 en aryl-enhet er opsjonelt substituert med én eller flere substituenten som er uavhengig valgt blant halogen, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -

OH, alkoksy, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl}$, $-\text{OCOC}_1\text{-Cs-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-sykloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-heterosykloalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-aryl}$ og $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-heteroaryl}$;

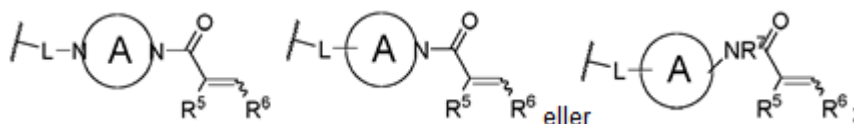
en heteroaryl-, sykloalkyl-, eller heterosykloalkyl-enhet er opsjonelt substituert med én eller flere substituenten som er uavhengig valgt blant halogen, $\text{C}_1\text{-8-alkyl}$, $\text{C}_2\text{-8-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-8-alkynyl}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alkoksy, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl}$, $-\text{OCOC}_1\text{-Cs-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-sykloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-heterosykloalkyl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-aryl}$, og $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-heteroaryl}$.

2. Forbindelse ifølge krav 1, der:

R^1 er uavhengig H, hydroksy, $\text{C}_1\text{-4-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-4-halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-4-alkoksy}$, $\text{NH-C}_1\text{-4-alkyl}$, $\text{N(C}_1\text{-4-alkyl)}_2$, cyan, eller halogen;

R^3 er halogen, $\text{C}_1\text{-3-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-2-halogenalkyl}$, $\text{C}_1\text{-3-alkoksy}$, $\text{C}_3\text{-4-sykloalkyl}$, $\text{C}_2\text{-3-alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-3-alkynyl}$, aryl, eller heteroaryl;

R^4 er



og

L er en binding, $\text{C}_1\text{-6-alkylen}$, $-\text{O-C}_0\text{-5-alkylen}$, $-\text{S-C}_0\text{-5-alkylen}$, eller $-\text{NH-C}_0\text{-5-alkylen}$, og for $\text{C}_2\text{-6-alkylen}$, $-\text{O-C}_2\text{-5-alkylen}$, $-\text{S-C}_2\text{-5-alkylen}$ og $\text{NH-C}_2\text{-5-alkylen}$ kan ett karbonatom av alkylengruppen opsjonelt være byttet ut med O, S, eller NH

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der, når Q er C=O ; og E^1 og E^2 hver er CR^1 ; da er det enten slik at

(1) R^{10} er $\text{C}_1\text{-3-alkylen-C}_6\text{-14-aryl}$, $\text{C}_1\text{-3-alkylen-C}_3\text{-14-heteroaryl}$, $\text{C}_0\text{-3-alkylen-C}_3\text{-s-sykloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-3-alkylen-C}_2\text{-7-heterosykloalkyl}$, eller halogen; eller

(2) R^{13} er $\text{C}_1\text{-3-halogenalkyl}$ eller $\text{C}_3\text{-5-sykloalkyl}$.

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, der:

a) J er NR^{10} og M er CR^{13} ; eller

b) J er CR^{10} og M er NR^{13} ; eller

c) J er N og M er NR^{13} ; eller

d) J er NR^{10} og M er N.

5. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 4, der:

a) Q er C=O ; eller

b) Q er C=S ; eller

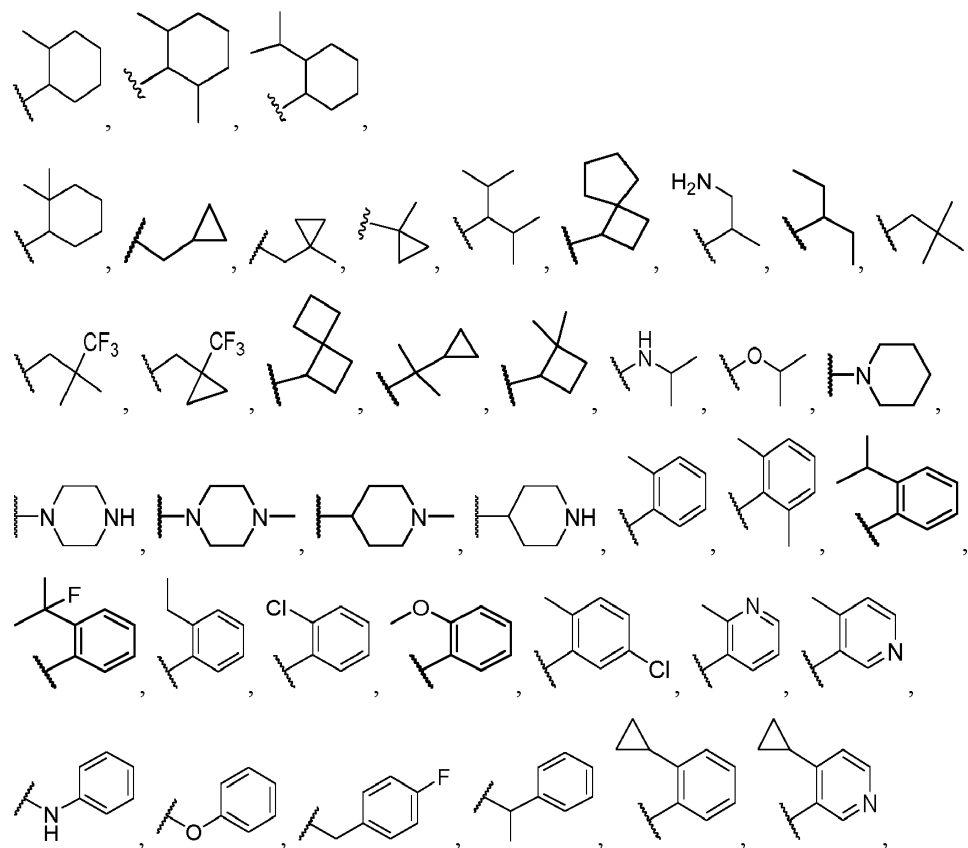
c) Q er C=NR^8 ; opsjonelt der R^8 er $\text{C}_1\text{-2-alkyl}$.

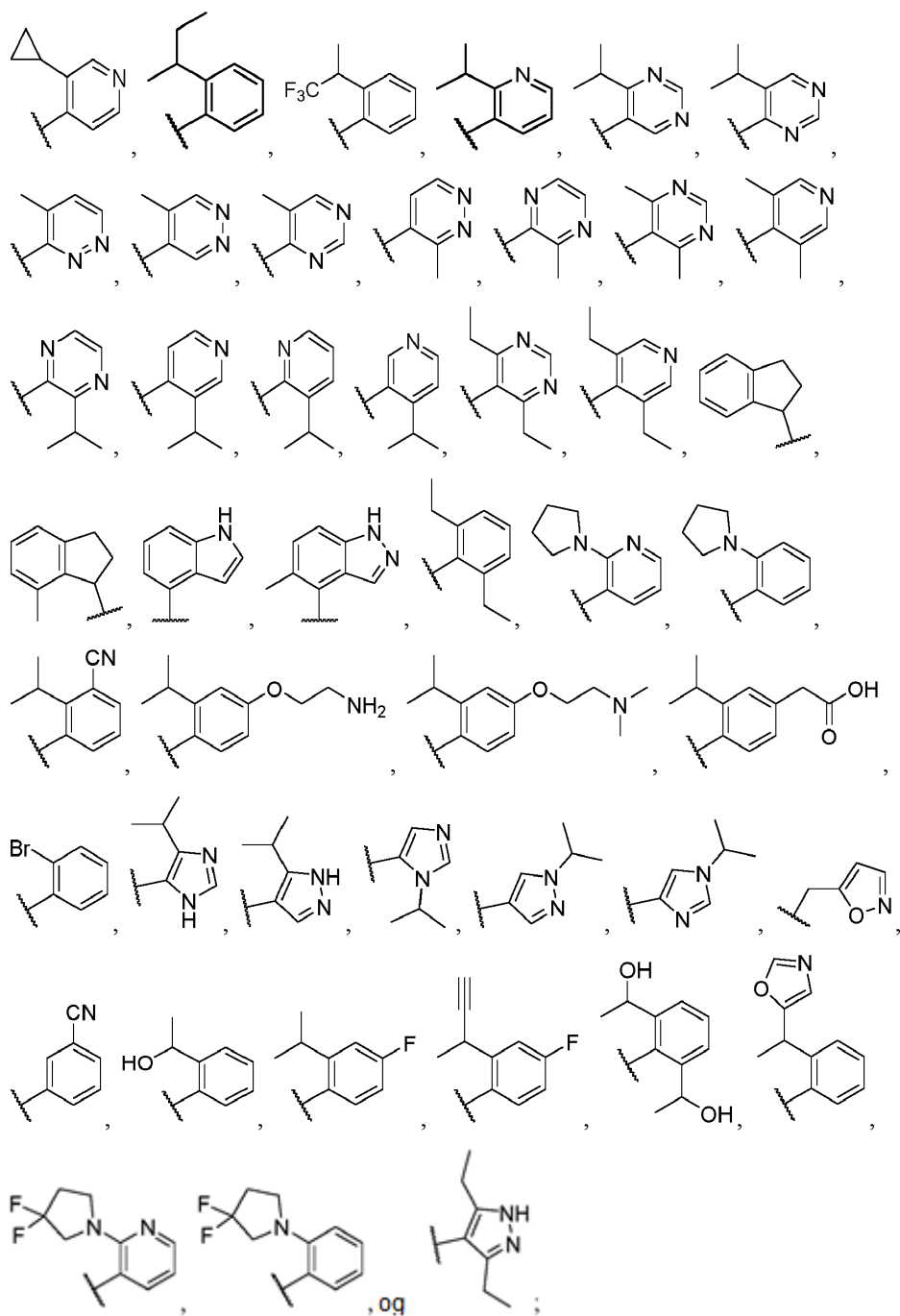
5 7. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 6, der hver av E^1 og E^2 er CR^1 , eller hver av E^1 og E^2 er N.

10

a) R¹⁰ er C₁₋₆-alkyl, aryl, heteroaryl, C₃₋₁₄-sykloalkyl, C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, C₁₋₄-alkoksy, O-C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, O-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-heteroaryl, O-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, O-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl, NH-C₁₋₈-alkyl, N(C₁₋₈-alkyl)₂, NH-C₀₋₃-alkylen-C₆₋₁₄-aryl, NH-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heteroaryl, NH-C₀₋₃-alkylen-C₃₋₁₄-sykloalkyl, eller NH-C₀₋₃-alkylen-C₂₋₁₄-heterosykloalkyl; eller

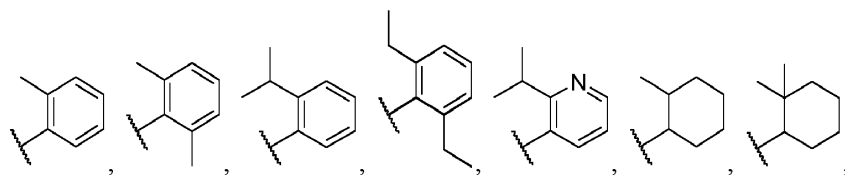
20 syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl,

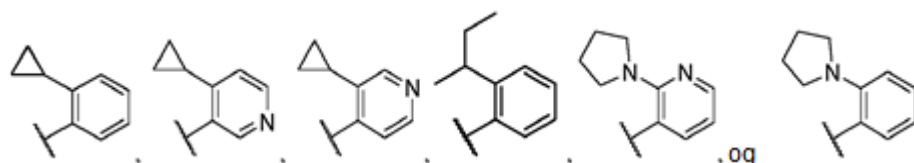




eller

d) R¹⁰ omfatter orto-substituert aryl, orto-substituert heteroaryl, eller 2-substituert sykloheksyl; opsjonelt der R¹⁰ er valgt fra grupper som består av:





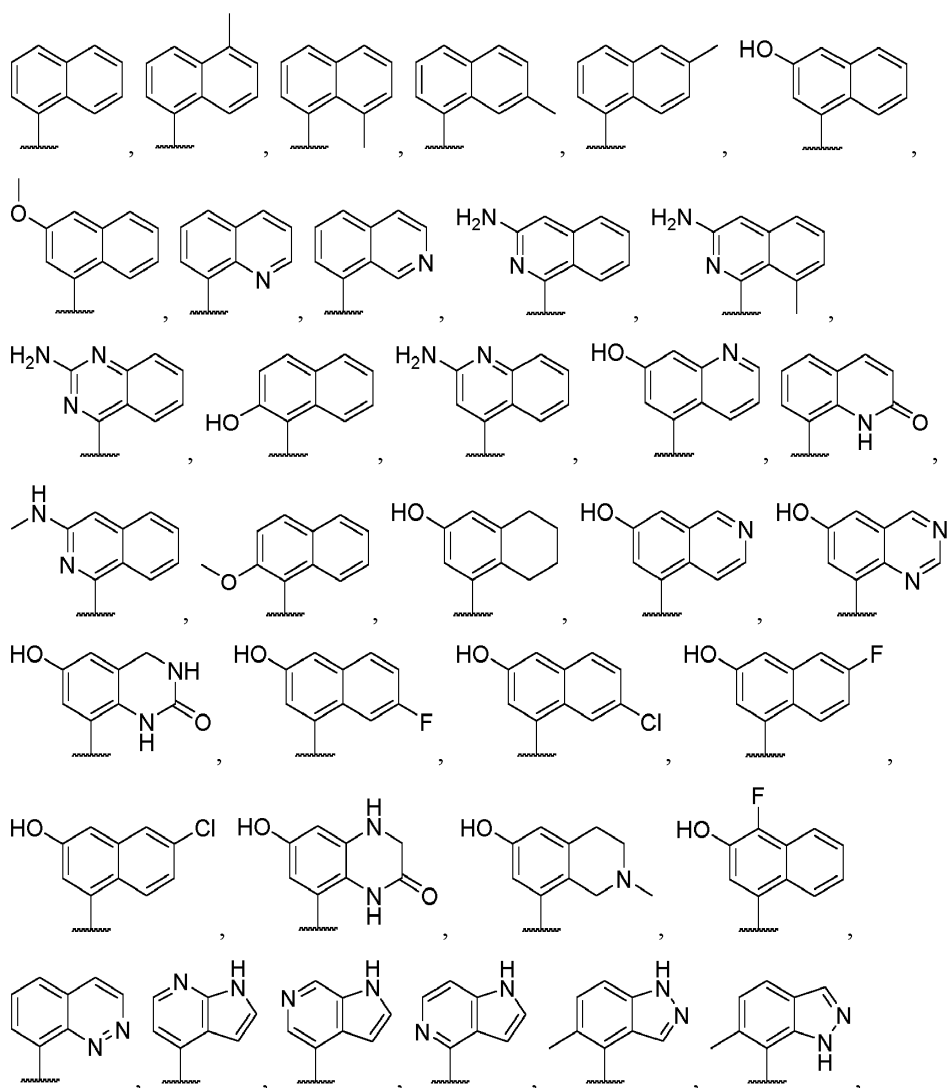
10. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 9, der R^1 er H, F, eller metyl.

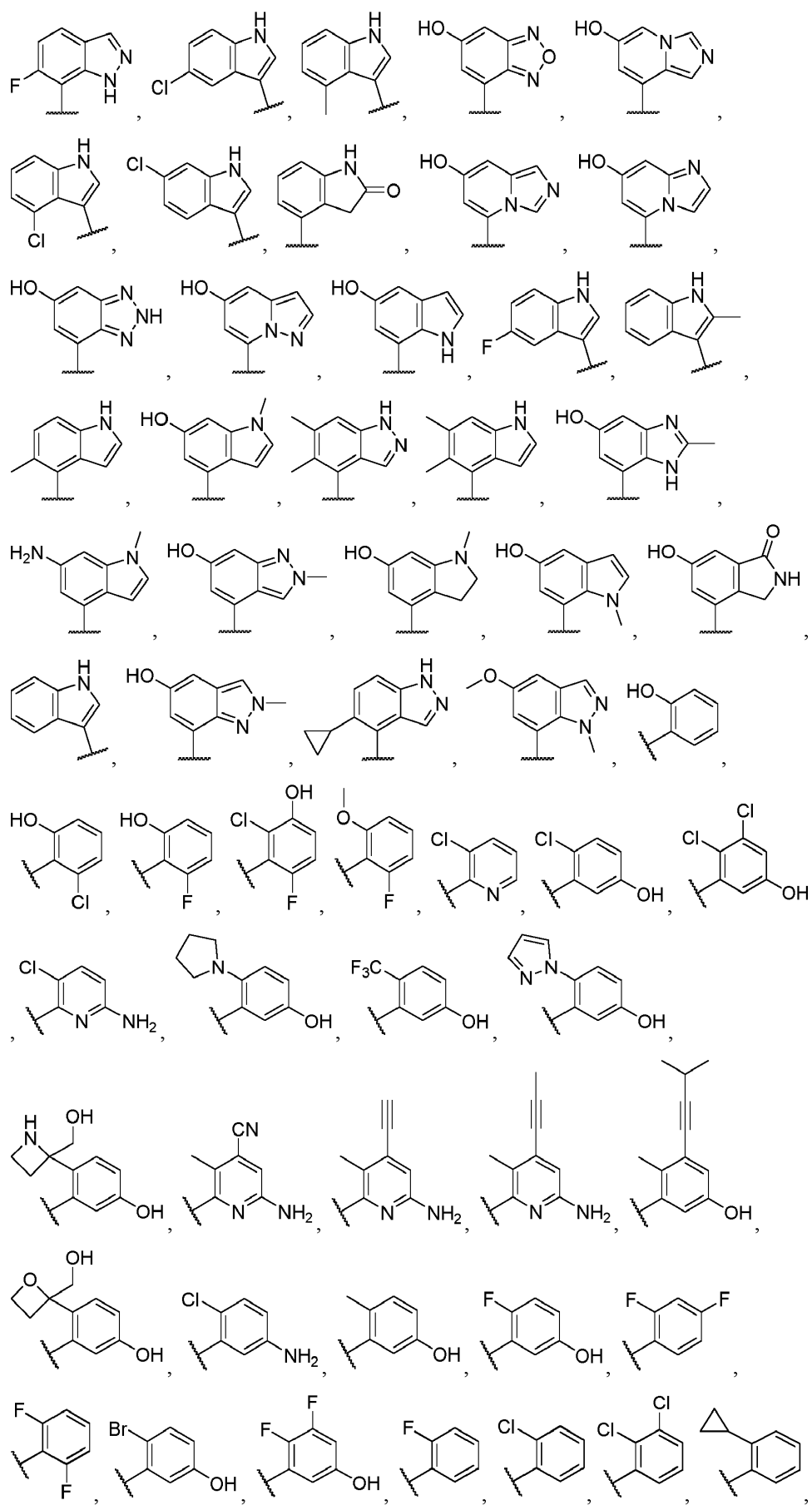
5 11. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 10, der:

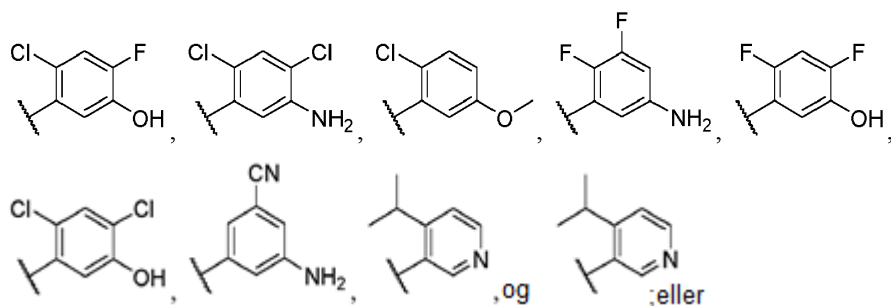
a) R^2 er aryl eller heteroaryl; eller

b) R^2 er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, piperidin, pyrrolidin, azetidin, fenyl, naftyl, pyridyl, indazolyl, indolyl, azaindolyl, indoliny, benzotriazolyl, benzoksadiazolyl, imidazolyl, cinnoliny, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, kinoliny, isokinoliny, kinazoliny, kinazolinonyl, indolinonyl, isoindolinonyl, tetrahydronafty, tetrahydrokinoliny, eller tetrahydroisokinoliny; eller

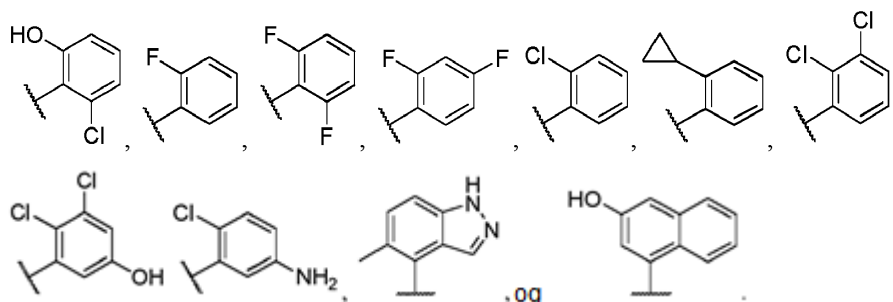
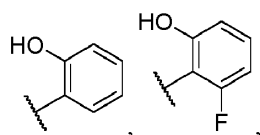
c) R^2 er valgt fra gruppen som består av Cl, Br, CF_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , fenyl,







d) R² er valgt fra gruppen som består av brom,



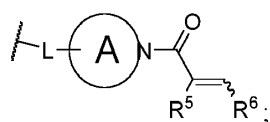
5

12. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 11, der R³ er halogen, C₁₋₂-alkyl eller C₁₋₂-halogenalkyl;
opsjonelt der R³ er Cl, metyl, eller CF₃.

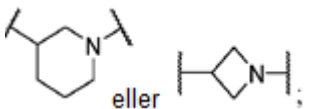
10

13. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 12, der:

a) R⁴ er



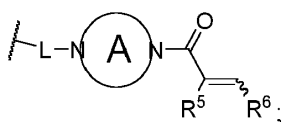
opsjonelt der ring A er



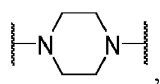
15

eller

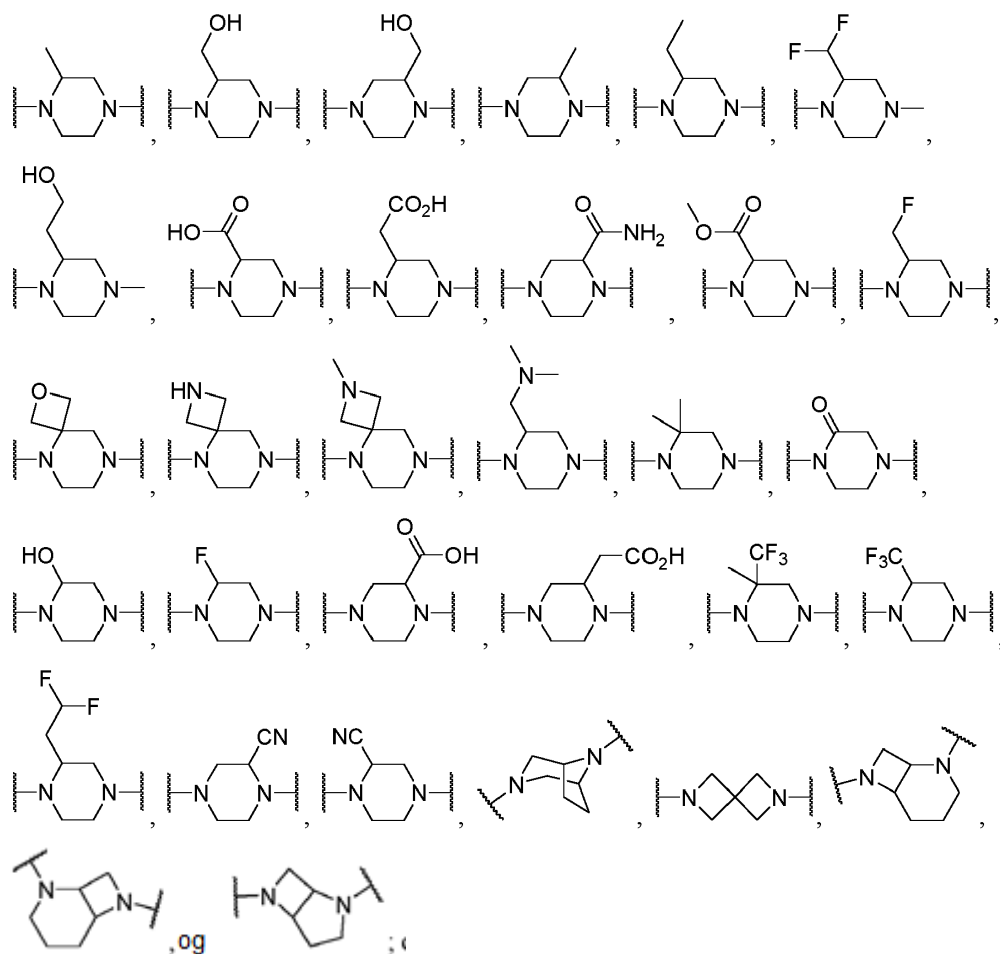
b) R⁴ er



opsjonelt der ring A er valgt fra gruppen som består av

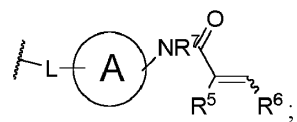


20



eller

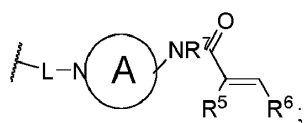
c) R⁴ er



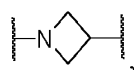
5

eller

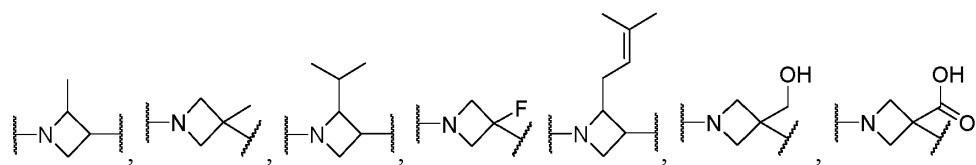
d) R⁴ er

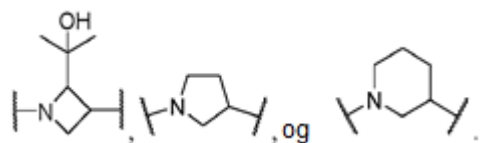


opsjonelt der ring A er valgt fra gruppen som består av

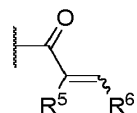


10

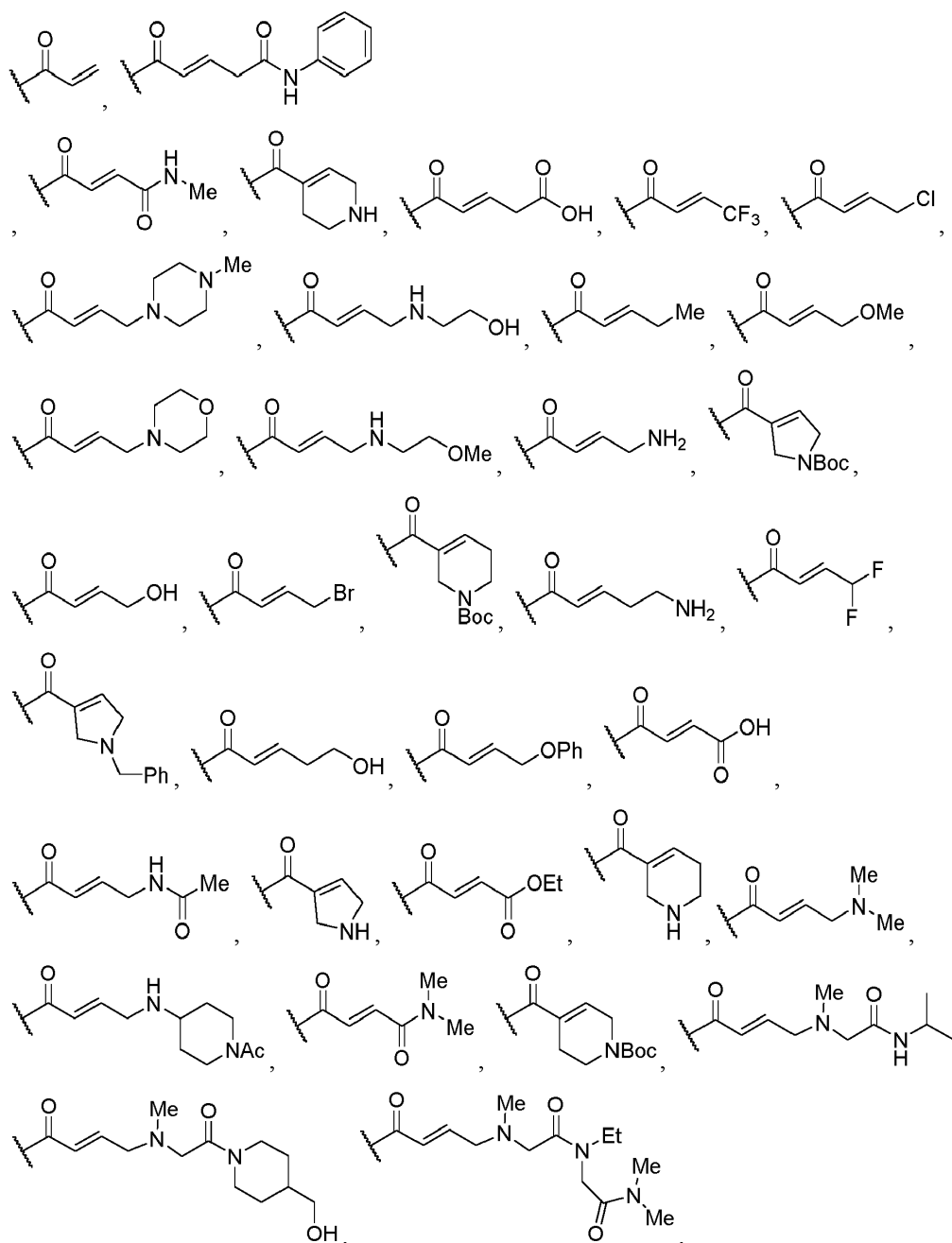


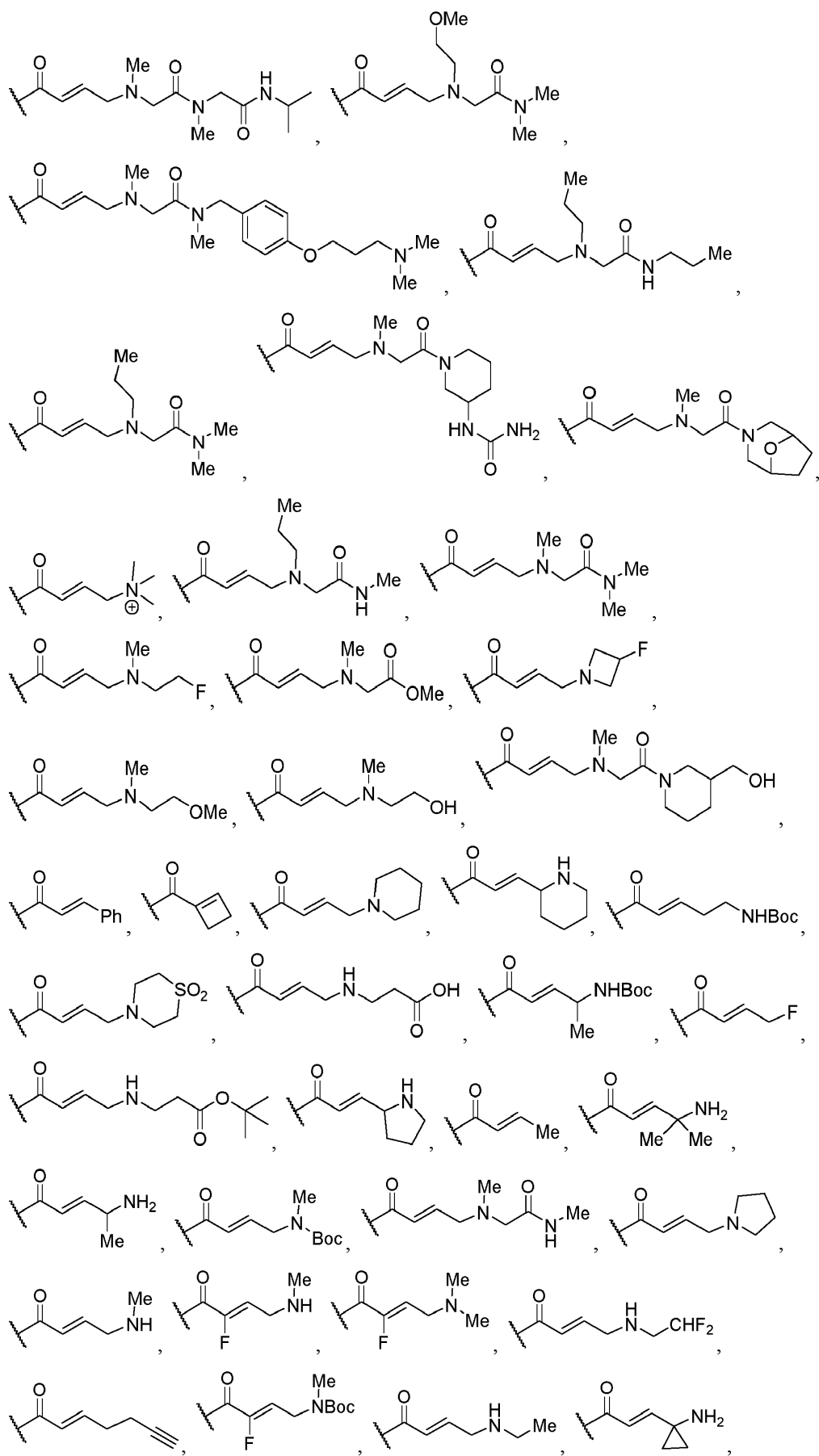


14. Forbindelse ifølge krav 13, der



5 er valgt fra gruppen som består av



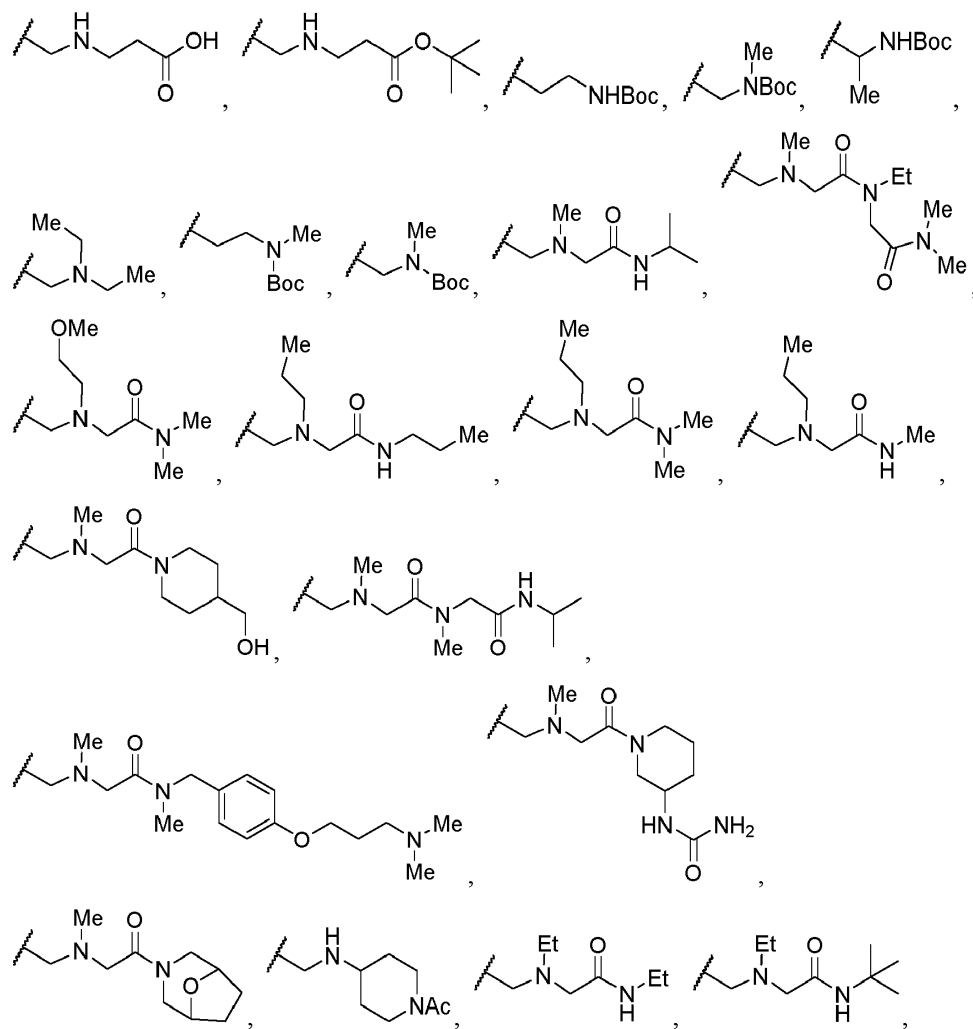




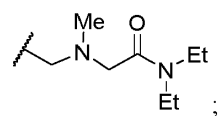
18. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13 og 15 til 17, der:

a) R^6 er H, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkylen-O- C_{1-2} -alkyl, C_{1-3} -alkylen-OH, C_{1-3} -halogenalkyl, C_{1-3} -alkylenamin, C_{0-3} -alkylenamid, C_{0-1} -alkylen-C(O)OC $_{1-3}$ -alkyl, C_{0-1} -alkylen-C $_{2-7}$ -heterosykloalkyl, C_{0-1} -alkylen-C $_{3-8}$ -sykloalkyl, eller C_{0-3} -alkylen-C $_{6-14}$ -aryl;

opsjonelt der R^6 er C_{1-3} -alkylenamin eller C_{1-3} -alkylenamid og er valgt fra gruppen som består av CH_2NH_2 , $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3 , $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$ -fenyl, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(ON(CH_3)_2)$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(ONHCH_3)$, CH_2NMe_2 , $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,



og

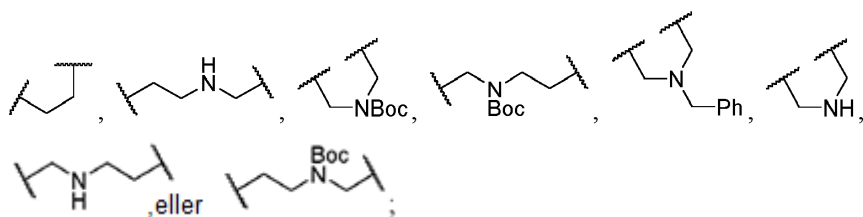


eller

5 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$, CH_2NMe_2 ,
 $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$,
 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,



19. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13 og 15 til 16, der R^5 og R^6 sammen er



eller hver av R^5 og R^6 er H.

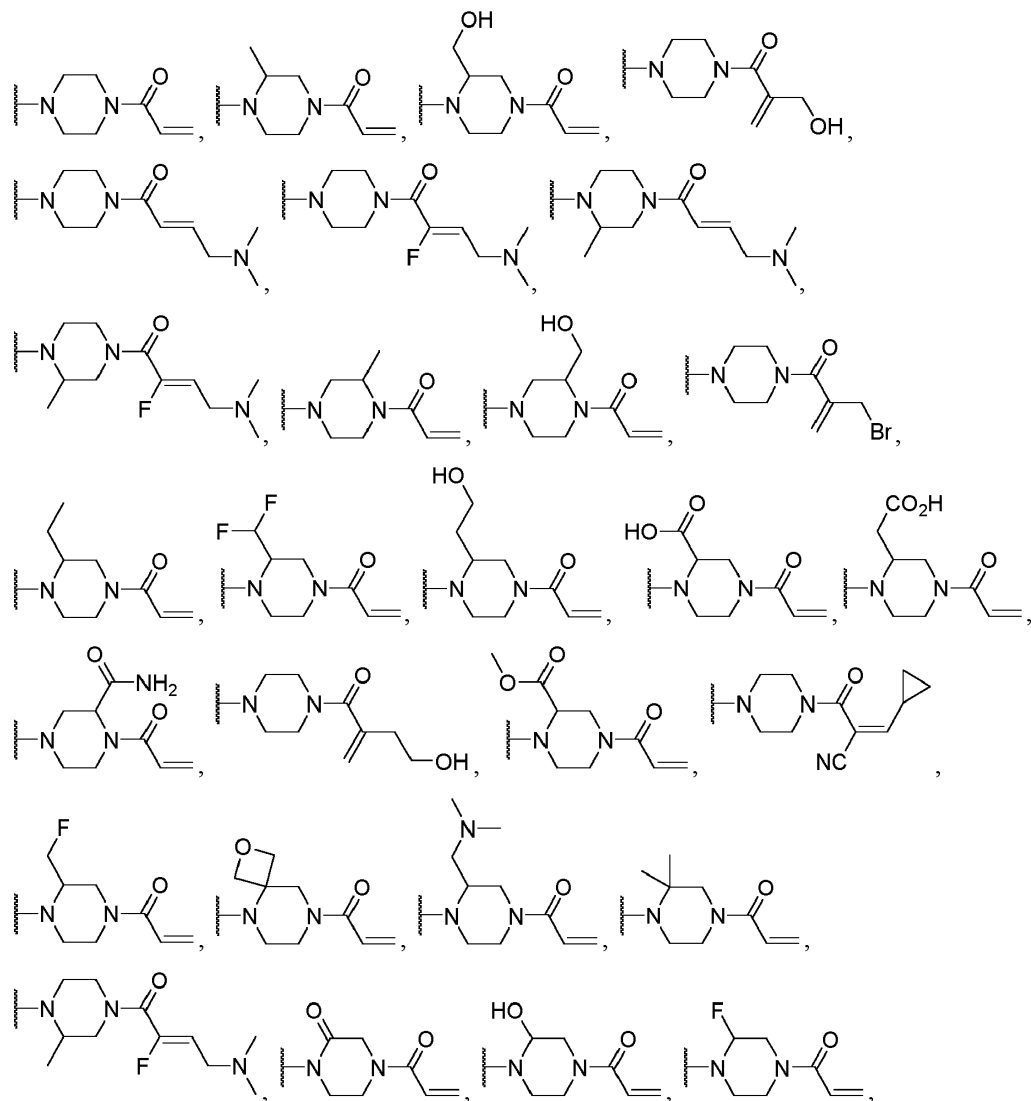
5

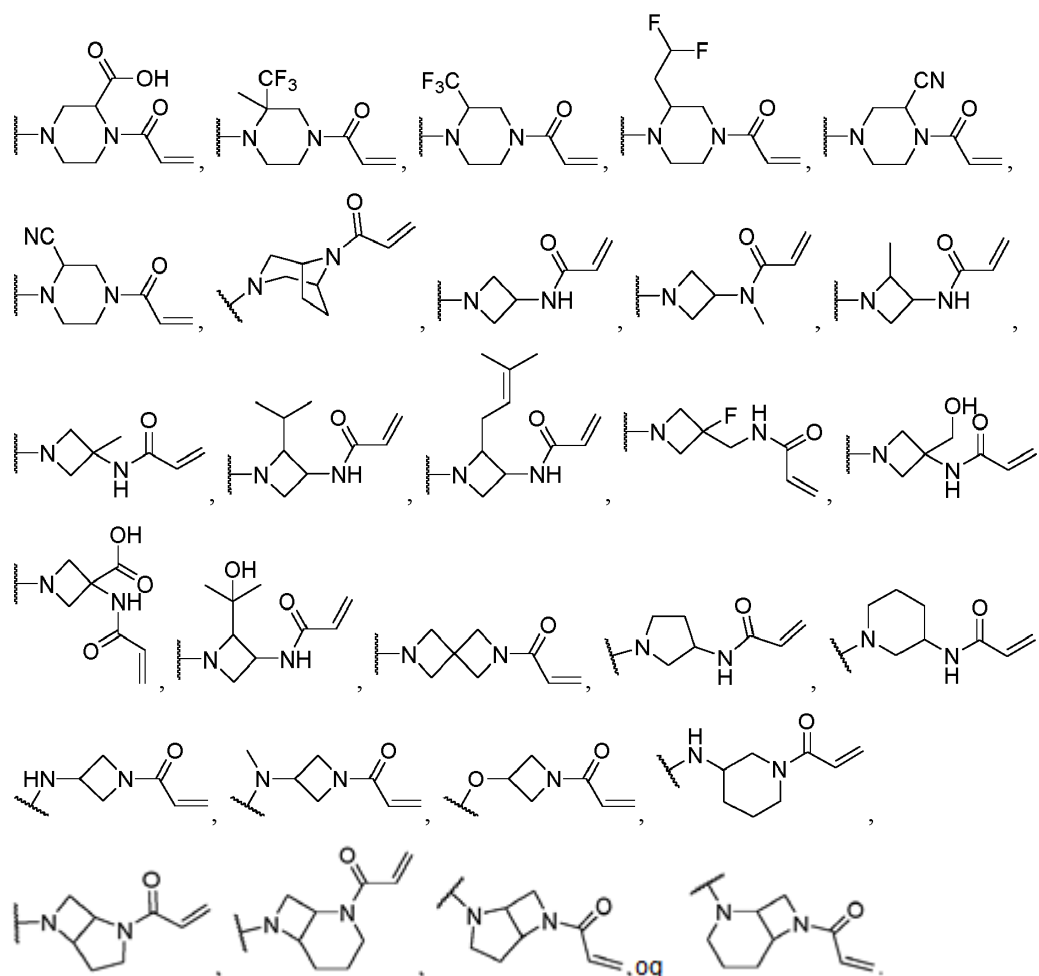
20. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 19, der R^7 er H eller metyl.

21. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 13, 15, 16 og 18, der R^7 og R^5 sammen er - CH_2 - eller - $C(O)CH_2$ -

10

22. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 12, der R^4 er valgt fra gruppen som består av





23. Forbindelse ifølge krav 1, der forbindelsen er

- 5 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 10 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 15 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 20 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperaziny)-1-(2-

- (2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 6-klor-1-(2,6-dietylphenyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 5 6-klor-1-(4--syklopropyl-3-pyridinyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
- 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-
- 10 (2-propanyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 15 6-klor-7-(2,3-diklor-5-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 7-brom-6-klor-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 7-(5-amino-2-klorfenyl)-6-klor-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-
- 20 propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 1-(2-(2-butanyl)fenyl)-6-klor-7-(3-hydroksy-1-naftalenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 3-(6-klor-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-2-okso-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1(2H)-kinazolinyl)-benzonitril;
- 25 6-klor-1-(3-syklopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 6-klor-1-(3-syklopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 30 6-klor-1-(3-syklopropyl-4-pyridinyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyphenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 6-klor-1-(3-syklopropyl-4-pyridinyl)-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 35 6-klor-7-(2,3-diklorfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 6-klor-7-(2-klorfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon;

- 7-(1H-benzotriazol-1-yl)-6-klor-1-(2,6-dietylfenyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 6-klor-7-(3-hydroksy-1-naftalenyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon;
- 5 6-klor-1-((1R)-2,2-dimetyl-sykloheksyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 6-klor-1-((1S)-2,2-dimetyl-sykloheksyl)-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on;
 6-klor-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 10 6-klor-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-4-(4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 15 6-klor-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den første eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen); eller
 6-klor-7-(5-metyl-1H-indazol-4-yl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)-1-(2-(2-propanyl)fenyl)-2(1H)-kinazolinon, som korresponderer med den andre eluerende isomeren (bestemt i henhold til beskrivelsen);
- 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.
24. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 23 i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.
- 25 25. Farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelse ifølge et av kravene 1 til 24 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.
26. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 24 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 til bruk som legemiddel.
- 30 27. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 24 eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 25 til bruk i en framgangsmåte for å behandle kreft.
28. Forbindelse til bruk ifølge krav 27, der kreften er lungekreft, bukspyttkjertelkreft, tarmkreft, blindtarmkreft, livmorslimhinnekreft, spiserørskreft; magekreft, tynntarmkreft, nesehulekreft, bihulekreft, gallegangskraft, hudkreft, eller øyemelanom.
- 35 29. Forbindelse til bruk ifølge krav 28, der kreften er ikke-småcellet lungekreft.

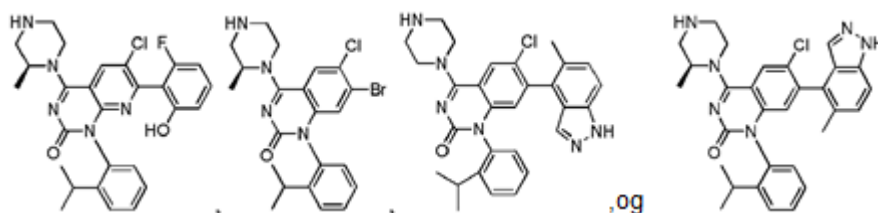
30. Forbindelse til bruk ifølge krav 28, der kreften er bukspyttkjertelkreft.

31. Forbindelse til bruk ifølge krav 28, der kreften er tarmkreft.

5

32. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 27–31, der kreften er mediert av en KRAS G12C-mutasjon.

33. Forbindelse ifølge krav 1, som har en struktur som er valgt blant:



; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

34. Farmasøytisk formulering som omfatter en forbindelse valgt fra forbindelsene ifølge krav 33, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, og et farmasøytisk akseptabelt
15 hjelpestoff.